

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :  
(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

2 335 206

A1

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(21)

N° 76 37802

(54)

Nouvelle forme de dosage.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). A 61 K 9/24; A 61 J 3/00.

(22)

Date de dépôt ..... 15 décembre 1976, à 16 h 4 mn.

(32) (33) (31)

Priorité revendiquée : *Demandes de brevets déposées aux Etats-Unis d'Amérique le 15 décembre 1975, n. 640.654 aux noms de A. Sturzenegger, A. R. Mlodozieniec et E. S. Lipinsky, n. 640.655 au nom de A. R. Mlodozieniec, n. 640.610 au nom de A. H. Goldberg, n. 641.068 au nom de A. R. Mlodozieniec, n. 640.609 au nom de W. E. Gardner, n. 640.608 aux noms de D. J. Dabal et J. J. Williams, n. 640.651 aux noms de J. M. Adams et L. S. White, n. 640.652 aux noms de A. R. Mlodozieniec et L. S. White, n. 640.653 au nom de R. B. Reif et n. 640.612 aux noms de A. R. Mlodozieniec et A. H. Goldberg.*

(41)

Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 28 du 15-7-1977.

(71)

Déposant : F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. Société anonyme, résidant en Suisse.

(72)

Invention de : August Sturzenegger, Arthur Roman Mlodozieniec, Edward Solomon Lipinsky, Arthur H. Goldberg, William Elmore Gardner, Dennis Joseph Dabal, Joseph James Williams, Jim Mills Adams, Lawrence Samuel White, et Robert Bruce Reif.

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Paillet, Martin et Schrimpf.

Les formes de dosage unitaires solides administrées par voie orale classique jusqu'à présent dans l'industrie pharmaceutique peuvent généralement être classées en deux formes fondamentales, à savoir les comprimés et les capsules. Il y a diverses larges catégories tant de comprimés que de capsules bien connues dans la technique, comme par exemple les formes kératinisées pour libérer le médicament dans le conduit intestinal, celles qui, par divers mécanismes, libèrent le médicament en un laps de temps prolongé, les formes effervescentes, etc. Dans l'ensemble, ces formes de dosage solides classiques pour voie orale présentent un certain nombre d'inconvénients.

Tout d'abord, les formes de dosage unitaires solides classiques pour voie orale sont désavantageuses en ce que chacune contient, en mélange avec l'ingrédient actif, plusieurs substances diverses qui sont appelées "matières auxiliaires thérapeutiquement inertes ou non-toxiques pour produits pharmaceutiques". Ces matières sont comprises dans les catégories appelées dans la technique diluants, excipients, liants, lubrifiants, désintégrants, stabilisateurs, tampons, préservateurs, etc. Bien que ces matières soient reconnues comme indispensables dans la technique de préparation de compositions pharmaceutiques, leur utilisation pose néanmoins des problèmes qui doivent être résolus des points de vue prix, dimensions finales et poids de la forme de dosage unitaire, etc. De plus, chacune de ces matières auxiliaires doit être évaluée avant utilisation en ce qui concerne les incompatibilités potentielles avec les médicaments présents. De plus, certaines de ces matières, par exemple les lubrifiants, peuvent poser des problèmes concernant la susceptibilité d'assimilation de l'ingrédient actif. De plus, la présence de ces matières doit être prise en considération dans les techniques d'analyse utilisées pour déterminer l'activité, etc., de la forme de dosage finie.

Un deuxième inconvénient principal des formes de dosage unitaires solides pour voie orale connues dans la technique est que les techniques disponibles pour leur titrage comportent la destruction de la forme de dosage, permettant ainsi l'essai de seulement un faible pourcentage de ces formes réellement produites. En conséquence, il est reconnu dans la technique qu'il peut y avoir des écarts considérables dans un lot donné de ces formes de dosage, car

la moyenne de dosage, des performances, etc., pour l'écart de chaque lot est déterminée par analyse d'un nombre relativement petit d'échantillons.

5 Le concept de lot en lui-même est un inconvénient en ce qui concerne les formes de dosage unitaires solides pour voie orale de la technique antérieure du point de vue des caractéristiques économiques de désignation, de contrôle et d'évaluation du lot.

Selon la présente invention, on envisage des formes de dosage unitaires solides principalement pour ingestion orale qui peuvent  
10 être produites en grand nombre à une grande vitesse et parce qu'elles sont préparées par un procédé exceptionnel dans l'industrie pharmaceutique, elles ne présentent pas les inconvénients énumérés ci-dessus des formes de dosage solides pour voie orale couramment disponibles, à savoir les comprimés et les capsules. Ce procédé est  
15 très avantageux en ce qu'il élimine la nécessité d'exigences concernant les lots, comme reconnu de manière classique ; qu'il permet l'analyse continue sur la chaîne de fabrication en ce qui concerne l'activité ainsi que l'évaluation sur la chaîne de fabrication du comportement des formes de dosage à mesure qu'elles sont produites ;  
20 qu'il permet l'élimination quasi-complète de la nécessité de mélanger avec les médicaments des matières auxiliaires classiques pour produits pharmaceutiques à l'exception d'agents d'écoulement qui peuvent être nécessaires pour faciliter l'écoulement de poudres et/ou de certaines autres matières avantageuses pour le comportement  
25 des produits ; et qu'il fournit des formes de dosage unitaires pharmaceutiquement élégantes qui peuvent être conçues de manière à libérer le médicament à une vitesse désirée quelconque et qui sont capables de le libérer à une vitesse bien plus grande que les comprimés et capsules du commerce actuellement disponibles. En résumé, les  
30 formes de dosage selon l'invention fournissent l'assurance qu'un plus fort pourcentage d'une quantité de médicament mesurée avec plus de précision sera disponible dans un laps de temps réglé avec plus de précision après l'ingestion que ce n'est le cas avec les formes unitaires actuelles du commerce.

35 Les formes de dosage unitaires pour voie orale selon la présente invention sont avantageuses à un grand nombre de points de vue importants, dont le principal est le fait qu'elles sont préparées essentiellement par des techniques mises en oeuvre dans la



chaîne de fabrication durant des opérations de fabrication sensiblement automatisées. De plus, les formes de dosage selon l'invention sont avantageuses aussi en ce que le médicament qui y est contenu est libéré pour absorption avec une uniformité exceptionnelle par un grand nombre d'unités de dosage. De plus, les unités de dosage selon l'invention peuvent être produites de manière à libérer le médicament en un laps de temps plus court après l'ingestion que ce qui est possible avec les formes de dosage solides pour voie orale, par exemple les comprimés et les capsules, actuellement disponibles. En conséquence, les unités de dosage selon l'invention fournissent une stabilité supérieure en ce qui concerne tant la teneur du médicament que sa libération pour absorption.

En ce qui concerne la technique antérieure, les publications suivantes, qui concernent des formes de dosage solides se distinguant des comprimés classiques, sont dignes d'être notées. Le brevet U.S. 3.444.858, délivré le 20 Mai 1969 au nom de Russel, décrit un véhicule pour l'administration buccale de médicaments comprenant une bande de matière gélatineuse contenant le médicament, cette bande étant divisée en sections donc chacune reliée à la suivante par des ligaments faciles à déchirer. Pour l'utilisation, une section est simplement séparée de la bande et placée dans la bouche.

Une deuxième publication méritant d'être mentionnée est un article dans le New England Journal of Medicine, Vol. 289, n° 10, pages 533-5 (1973). Cet article décrit un moyen par lequel un médicament contraceptif est administré à des femmes en République Populaire de Chine sur une très grande échelle. Dans ce procédé, une feuille de papier coloré de carboxyméthylcellulose soluble dans l'eau est traitée avec une solution de matières progestatives et oestrogènes. La feuille est ensuite perforée et coupée en bandes. Le médicament est emballé sous la forme d'une bande de 22 "carrés" qui sont déchirés de la bande et pris chaque jour. Ce procédé n'assure pas la protection du médicament dans la forme de dosage finale, présentant ainsi l'inconvénient d'une contamination et/ou d'une inactivation possibles du médicament une fois le paquet ouvert. De plus, du fait qu'elles ne sont pas complètement divisées en unités, ces bandes perforées peuvent donner naissance à un déchirement irrégulier aux perforations et éventuellement à un dosage incorrect.

Enfin, il y a lieu d'indiquer le brevet U.S. 3.625.214 délivré le 7 Décembre 1971 aux noms de Higuchi et autres qui décrit une forme de dosage utilisée pour la libération contrôlée, c'est-à-dire étalée, de médicaments. La forme de dosage est constituée essentiellement d'une matrice contenant un médicament qui est appliquée en couche sur un support lequel est ensuite enroulé en spirale à un aspect final de "gâteau roulé à la gelée". Après ingestion, le médicament est libéré par l'érosion progressive des couches extérieures du support et aussi par diffusion par les côtés où il y a du médicament exposé. Ce brevet n'indique pas si les formes de dosage décrites sont susceptibles de fabrication pharmaceutique à grande capacité. Il ne décrit pas non plus de moyens par lesquels les formes de dosage décrites peuvent être présentées en produits finis pharmaceutiquement élégants.

En contraste net avec les enseignements des publications précédentes, les nouvelles unités de dosage solides selon la présente invention sont complètement séparées en unités, susceptibles d'essais analytiques en continu durant des opérations de fabrication pharmaceutique à grande capacité, sont complètement exemptes de matières auxiliaires pour produits pharmaceutiques qui pourraient gêner le comportement, n'ont pas de médicament exposé et ont une uniformité supérieure de libération du médicament qui augmente son efficacité.

L'invention concerne des formes de dosage unitaires solides principalement pour administration orale comprenant une feuille ou bande continue comestible de papier et/ou de matières polymères sur laquelle ou sur au moins une partie de laquelle sont déposés un ou plusieurs médicaments n'ayant sensiblement pas de matières auxiliaires pour produits pharmaceutiques mélangées avec eux, cette bande étant mise à une forme susceptible d'ingestion, pharmaceutiquement et cosmétiquement acceptable et scellée de manière à ne pas avoir de médicament exposé. Les formes de dosage unitaires sont préparées par des techniques de fabrication de produits pharmaceutiques à grande capacité utilisant, dans certains cas, un appareil nouveau. Le procédé de fabrication comprend des moyens pour effectuer en continu des essais sur les formes de dosage afin de déterminer la quantité de médicament qui a été chargée sur la bande continue avant la fabrication de manière à titrer l'activité des unités de

dosage finies par des paramètres physiques.

La présente invention concerne des formes de dosage solides principalement pour ingestion orale qui sont avantageuses sur un certain nombre de points par rapport aux formes de dosage solides actuelles pour voie orale, à savoir les comprimés et les capsules. Tout d'abord, le fait que les unités de dosage selon l'invention sont sensiblement exemptes de matières auxiliaires classiques pour produits pharmaceutiques entraîne des économies dans le coût des matières de départ et des opérations de fabrication tout en éliminant des incompatibilités potentielles causées par la présence de ces matières. La distinction doit être faite ici entre les bandes continues selon l'invention qui peuvent être considérées comme une matière auxiliaire et les matières telles que des charges, des liants, etc., qui sont mélangées avec le médicament dans les formes de dosage solides classiques.

En deuxième lieu, comme les formes de dosage unitaires solides selon l'invention sont préparées de manière continue et sont soumises en continu à des opérations d'analyse non-destructrices, l'exigence actuelle de fabrication en lots est éliminée, ce qui permet des économies considérables et un contrôle nettement amélioré du niveau de qualité des unités de dosage finies. Le fait que l'opération de fabrication selon l'invention comprend des moyens pour une rétro-action d'informations venant d'une station d'essai sur les opérations de fabrication qui la précèdent immédiatement permet ainsi des corrections et ajustements en continu. Ces moyens facilitent l'enlèvement de seulement un petit nombre d'unités de dosage d'un nombre quelconque prévu comme lot de fabrication, à savoir depuis la lecture positive précédant immédiatement une lecture négative jusqu'à la lecture positive suivante. La désignation et l'enlèvement de ces petites quantités de formes de dosage évitent ainsi l'"empoisonnement du lot" et fournissent un avantage économique important par rapport aux techniques actuelles de fabrication de produits pharmaceutiques et un niveau supérieur du contrôle de la quantité, particulièrement en ce qui concerne la teneur en ingrédient actif dans les formes de dosage finies. Dans les conditions normales, les formes de dosage selon l'invention sont fabriquées suivant les techniques de "lots de temps", c'est-à-dire qu'un "lot" de formes de dosage est constitué du nombre préparé entre deux instants donnés.

On pense que ce concept est exceptionnel dans l'industrie pharmaceutique. Il y a lieu de noter, toutefois, que certains essais destructifs seront nécessaires dans un procédé quelconque de fabrication de produits pharmaceutiques pour vérifier le comportement du produit fini. Toutefois, de tels essais sont nécessaires dans une mesure bien moindre dans les procédés selon la présente invention que dans des opérations classiques de fabrication. Un point plus important, toutefois, est le fait que ces essais destructifs, c'est-à-dire d'évaluation du comportement, sont effectués en continu avec action en retour de l'information, et que l'on obtient ainsi les avantages expliqués ci-dessus à propos des essais non-destructifs.

En troisième lieu, les unités de dosage solides pour voie orale selon la présente invention sont exceptionnelles en ce qu'elles diffèrent des comprimés et capsules classiques en ce qui concerne l'aspect, la forme, la texture, etc., et elles ont donc l'avantage d'être facilement identifiées. De plus, les techniques en continu d'essai non-destructif et les opérations continues de fabrication selon la présente invention facilitent le conditionnement en continu des formes de dosage unitaires selon la présente invention dans des emballages individuels tels que, par exemple, des bandes de matière plastique transparente de "paquets à soufflures", permettant ainsi des économies dans la manipulation et dans le matériel.

En quatrième lieu, la précision de la préparation des formes de dosage solides selon la présente invention, c'est-à-dire l'uniformité du dépôt du médicament sur la bande continue et la précision dans la formation des unités finales en combinaison avec les caractéristiques avantageuses de la bande continue elle-même permettent aux formes de dosage finies de satisfaire facilement à des exigences sévères de dimensions, de forme, de libération du médicament, etc. Les formes de dosage selon l'invention possèdent aussi une excellente stabilité et sont utilisables pour l'incorporation de médicaments qui sont connus comme étant défavorablement influencés par l'humidité car, dans certains modes de réalisation de la présente invention, le médicament est déposé ou chargé sur la bande continue par dépôt électrostatique, permettant ainsi une absence presque totale d'humidité, qui autrement pourrait entraîner une réaction défavorable. Egalement, quand les formes de dosage selon la présente invention sont fabriquées à partir d'un stratifié de bandes



s-  
-  
-  
-  
st-  
ec  
-  
-  
l-  
er-  
-  
n-  
a-  
n  
et-  
-  
es  
-  
-  
s  
a-  
i  
n-  
de  
é-  
a  
des

continues, des médicaments connus dans la technique de préparation de compositions pharmaceutiques comme étant chimiquement incompatibles peuvent être déposés sur des couches alternées du stratifié en bande continue. Cela stabilise efficacement une telle combinaison sans qu'on ait besoin d'avoir recours à des mesures économiquement peu attrayantes comme celles consistant à revêtir d'une matière isolante une ou plusieurs de ces substances incompatibles, à mélanger des matières auxiliaires stabilisantes avec des médicaments, à incorporer ces médicaments dans des couches séparées de comprimés qui sont ensuite pressées ensemble, etc. Grâce à l'un ou l'autre de ces procédés ou aux deux, à savoir le dépôt d'un médicament sur la bande continue électrostatiquement sous la forme d'une poudre sèche et la mise en place de médicaments potentiellement incompatibles entre des feuilles d'un stratifié, les formes de dosage selon l'invention sont avantageusement utiles dans l'administration de compositions effervescentes.

Les formes de dosage solides pour voie orale selon la présente invention sont exceptionnelles encore en ce que le médicament qui y est contenu est situé complètement à l'intérieur de la forme de dosage bien que, dans la plupart des cas, il n'y ait pas de revêtement proprement dit appliqué à la forme de dosage finie. Cela représente un avantage économique supplémentaire pour les formes de dosage selon la présente invention par rapport aux comprimés classiques qui doivent être revêtus pour qu'on obtienne l'intériorisation du médicament.

Bien que les formes de dosage préparées selon les procédés de la présente invention soient prévues principalement pour administration orale, des formes de dosage utilisables pour administration rectale et/ou vaginale sont envisagées aussi. Des modifications dans les dimensions de la bande continue ainsi que dans les procédés de fabrication qui vont être décrits ci-après pour produire des formes de dosage des dimensions et de la forme désirées seront évidentes pour l'homme de l'art. Certaines modifications de la composition de la bande continue devraient être effectuées aussi pour que l'on obtienne le type et le modèle désirés de libération du médicament. Des essais ont montré que l'insertion rectale ou vaginale de formes de dosage solides selon l'invention n'a produit sensiblement aucune irritation locale.

Comme mentionné ci-dessus, les nouvelles unités de dosage préparées selon l'invention peuvent être composées ou réglées de manière qu'elles aient un modèle désiré quelconque de libération, y compris une libération étalée. Quel que soit le mode de libération, les unités de dosage selon l'invention sont caractérisées par une uniformité exceptionnelle de libération sur un grand nombre d'unités de dosage, par exemple dix mille ou plus. La variation dans la vitesse de libération peut être obtenue selon la présente invention par la manipulation d'un certain nombre de facteurs tels que, par exemple, l'épaisseur de la bande continue, la composition de la bande continue, la présence d'une matière extérieure d'enveloppe sur la bande continue fabriquée et sa composition, le degré de serrage auquel la bande continue est fabriquée, etc. Par exemple, une composition de bande continue contenant une forte proportion de bande continue contenant une forte proportion de carboxyméthyl-cellulose sodique se désintégrera normalement lentement dans les liquides gastriques. Des formes de dosage fabriquées à partir de telles bandes continues par pliage en éventail comme décrit ci-après s'ouvriront ou se déploieront lors du contact avec le liquide gastrique, libérant ainsi très rapidement le médicament chargé sur leurs surfaces intérieures, en fait plus rapidement que les comprimés et capsules classiques actuellement disponibles. Toutefois, si une telle forme de dosage pliée en éventail était rendue étanche sur les bords pliés par une substance telle que, par exemple, de l'éthylcellulose, de l'acétate-phtalate de cellulose ou de la zéine qui empêche son ouverture dans les liquides gastriques, le médicament deviendrait disponible par l'érosion progressive de la bande continue, fournissant une libération étalée stable du médicament. Comme les formes de dosage préparées selon la présente invention sont capables de libérer les médicaments avec une rapidité supérieure à celle des formes de dosage solides actuellement disponibles, c'est-à-dire les comprimés et les capsules, une telle libération représente le mode de mise en oeuvre préféré de la présente invention.

Aux dessins annexés, donnés à titre d'exemples non limitatifs :

- la figure 1 est un schéma simplifié du procédé total de fabrication indiquant les points de contrôle en continu ;

- la figure 2 est une représentation schématique d'un système utilisable pour la mise en oeuvre du procédé représenté sur la figure 1 ;
- la figure 3 est une représentation schématique d'un arrangement utilisable pour mettre en oeuvre la technique d'enroulement convoluté pour la fabrication des formes de dosage ;
- les figures 4, 4A et 5 illustrent les techniques de formage rotatif et de stratification pour la fabrication des formes de dosage ;
- les figures 6A à 6D illustrent les aspects finissage et étanchement de la technique de pliage en éventail pour la fabrication des formes de dosage ;
- les figures 7 et 8 sont des illustrations graphiques du modèle de libération de l'ingrédient actif par les formes de dosage selon l'invention par comparaison avec une forme de dosage solide classique, à savoir une capsule.

#### La bande continue

Les bandes continues utilisables pour dépôt d'un médicament selon la présente invention doivent satisfaire à des critères physiques et chimiques nombreux et variés pour être acceptables dans la mise en oeuvre de l'invention. Ces critères peuvent être résumés brièvement comme suit :

La bande continue doit être non-toxique, comestible et, en particulier, ne pas produire une "sensation" désagréable dans la bouche. De plus, la bande continue doit, de préférence, se détruire spontanément ou être dégradable dans les liquides du corps et/ou les enzymes. Toutefois, la bande continue peut être en matière non-destructible qui est facilement éliminée par le corps. De préférence, la bande continue est hydrophile et facilement désintégrable dans l'eau. Ces propriétés ne doivent pas être défavorablement influencées et de préférence elles doivent être améliorées par le pH du liquide gastrique.

La bande continue doit être totalement inerte envers le médicament chargé sur elle et elle ne doit libérer, lors de la dissolution par le liquide gastrique, aucune substance qui causerait une incompatibilité in situ avec ce médicament.



La bande continue doit être stable pendant des périodes prolongées et à des températures et humidités relatives élevées et d'une façon générale doit être un milieu médiocre pour le développement de microorganismes.

- 5 La bande continue doit avoir des propriétés de résistivité acceptables de manière qu'un médicament pulvérisé (possédant habituellement des propriétés diélectriques) puisse être chargé sur elle par dépôt électrostatique.

- 10 La bande continue doit posséder des propriétés d'usinage et mécaniques acceptables, c'est-à-dire qu'elle doit posséder une élasticité suffisante pour pouvoir être étirée ou coulée en une feuille mince, à savoir d'environ 0,025 à environ 0,25 mm d'épaisseur, elle doit posséder de bonnes propriétés de résistance à la traction et de résistance au déchirement et elle doit avoir une  
15 résistance au pliage acceptable quand c'est nécessaire pour résister à certains des procédés de fabrication comme on le décrira ci-après.

- La surface de la bande continue doit faciliter les types de techniques d'analyse en continu décrits ci-après, doit pouvoir  
20 être revêtue d'un médicament pulvérisé appliqué sur elle électrostatiquement ou d'une autre manière et doit pouvoir retenir ce médicament et elle doit être susceptible d'opérations d'impression.

- La bande continue doit pouvoir être facilement rendue étanche par des techniques de soudage par un liquide ou de soudage à  
25 chaud bien connues de l'homme de l'art. Le soudage, toutefois, doit être efficace à des niveaux d'humidité et de chaleur qui n'ont pas d'influence défavorable sur le médicament contenu dans la forme de dosage. De plus, la bande continue doit posséder des propriétés acceptables de résistance à l'inflammation de manière à tolérer ces opérations de soudage.  
30

- Dans certains cas, la bande continue doit posséder une "mémoire", c'est-à-dire qu'elle doit avoir une élasticité suffisante pour que, lors du contact avec les liquides gastriques, elle inverse très rapidement le processus de fabrication et s'"ouvre", libérant ainsi le médicament pour absorption. Par "ouverture", on veut  
35 dire que par exemple si la forme de dosage est fabriquée par pliage en éventail, elle s'ouvre comme un soufflet, si la fabrication est effectuée par enroulement, elle se déroule, etc. ; et



la bande continue doit posséder d'autres propriétés, comme par exemple avoir un goût et une odeur acceptables, qui seront évidents pour l'homme de l'art d'après la présente description.

Comme mentionné ci-dessus, les bandes continues utilisées dans la présente invention sont de préférence solubles dans l'eau ou dispersables dans l'eau. Il existe deux mécanismes fondamentaux sur la base desquels les nappes continues selon la présente invention sont composées pour se détruire spontanément au contact de l'eau ou du liquide gastrique. Tout d'abord, la bande continue peut contenir des particules de substances telles que par exemple la caséine, la gélatine, etc., qui gonflent lors du contact avec l'eau, désagrégeant ainsi ou rompant la bande continue. En deuxième lieu, la composition de la bande continue peut contenir à la fois des constituants solubles dans l'eau et insolubles dans l'eau. Lors du contact avec l'eau, les constituants solubles d'une telle composition ont tendance à passer en solution et les constituants insolubles à précipiter, causant ainsi une rupture de la bande continue. Ce dernier moyen pour rompre la bande continue n'est pas aussi rapide que le premier. Les exemples de constituants solubles dans l'eau utilisables comprennent l'éthylcellulose et les matières du même genre.

Les compositions des bandes continues utilisées pour préparer les nouvelles formes de dosage selon la présente invention sont de deux types fondamentaux, à savoir le type polymère et le type papier. Les compositions polymères comprennent généralement :

- a) un ou plusieurs ingrédients organiques filmogènes ;
- b) un ou plusieurs plastifiants ;
- c) des modificateurs, c'est-à-dire d'autres ingrédients facultatifs avec diverses compositions tels que des désintégrants, des diluants, etc. ;
- d) un ou plusieurs solvants fugitifs.

Les compositions du type papier comprennent généralement :

- a) une ou plusieurs matières fibreuses ;
- b) un ou plusieurs modificateurs non-fibreux, c'est-à-dire d'autres ingrédients facultatifs avec certaines compositions, par exemple un ou plusieurs agents organiques feuilllogènes, désintégrants, diluants, etc. ;
- c) un solvant fugitif.

L'ingrédient feuillogène des bandes continues polymères selon la présente invention comprend une ou plusieurs matières organiques feuillogènes non toxiques bien connues dans la technique telles que, par exemple, des amidons naturels ou chimiquement modifiés et des dextrines, des protéines comme la gélatine ; des dérivés de cellulose comme la carboxyméthylcellulose sodique, l'hydroxypropylmethylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, etc. ; d'autres polysaccharides comme la pectine, la gomme arabique, la gomme de xanthine, la gomme de guar, l'algine, etc. ; des matières synthétiques comme la polyvinylpyrrolidone, l'alcool polyvinylique, etc.

Des matières filmogènes préférées sont l'hydroxypropylcellulose et la carboxyméthylcellulose sodique. Bien que la concentration du constituant filmogène dans la bande continue polymère ne soit pas particulièrement critique pour la mise en oeuvre de l'invention, on a trouvé que des proportions comprises entre environ 5 % en poids et environ 95 % en poids sont préférées, des proportions comprises entre environ 40 % en poids et environ 90 % en poids étant particulièrement préférées.

Les substances filmogènes énumérées ci-dessus sont également illustratives du constituant filmogène des compositions de bandes continues du type papier quand un tel constituant est présent. Des substances filmogènes préférées dans des compositions de bandes continues du type papier selon l'invention sont aussi l'hydroxypropylcellulose et la carboxyméthylcellulose sodique. La concentration de l'ingrédient filmogène dans les compositions de bandes continues du type papier selon l'invention n'est pas non plus considérée comme critique. Toutefois, quand un tel ingrédient est présent pour servir de liant ou de désintégrant pour la matière fibreuse, sa proportion ne doit pas dépasser environ 40 % en poids, de préférence elle doit être comprise entre environ 2 % et environ 20 % en poids et en particulier entre environ 4 % et environ 10 % en poids.

L'ingrédient fibreux des compositions de bandes continues du type papier selon l'invention peut être l'une quelconque des fibres naturelles ou artificielles disponibles dans le commerce, qui par des essais appropriés, se sont révélées non-toxiques. Des exemples de telles fibres comprennent le coton, le lin, la cellulose, une cellulose modifiée synthétiquement, la rayonne, une protéine végétale texturée, le collagène, etc.

Pour assurer l'usinage et les propriétés mécaniques requises, les bandes continues de polymère utilisées dans la mise en oeuvre de l'invention contiennent une quantité efficace d'un ingrédient plastifiant. Un tel ingrédient peut comprendre un ou plusieurs membres du groupe des plastifiants bien connus dans la technique de préparation de compositions pharmaceutiques, comme par exemple la glycérine, les "polysorbates", par exemple le "polysorbate 80", le "polysorbate 60", certains mélanges de mono- et di-glycérides mixtes d'acides gras saturés, etc. On préfère que ces plastifiants soient présents dans des proportions comprises entre environ 1 % et environ 60 % en poids, de préférence entre environ 10 % et environ 50 % en poids, par rapport à la composition de la bande continue.

Les bandes continues des types tant polymères que papier peuvent contenir un ou plusieurs désintégrants tels que ceux bien connus comme étant classiques dans la technique du papier désagrégeable comme par exemple divers types d'amidons, la caséine, la gélatine, etc. Les bandes continues selon l'invention doivent contenir d'environ 0 % à environ 40 % en poids, de préférence d'environ 5 % à environ 20 % en poids de désintégrant suivant la composition de la bande continue.

De plus, les deux types de compositions de bandes continues peuvent contenir une ou plusieurs charges ou un ou plusieurs diluants qui sont bien connus dans la technique comme étant classiques. Ces ingrédients comprennent, par exemple, des charges opacifiantes comme du dioxyde de titane, de la craie, du kaolin, etc., et de la cellulose microcristalline, du carbonate de calcium, etc. Il y a lieu de noter que certains des ingrédients énumérés ici peuvent jouer plus d'un rôle et en conséquence sont compris dans plus d'une des catégories indiquées ci-dessus. Par exemple, le carbonate de calcium peut servir à la fois d'opacifiant et de dispersant, certains amidons peuvent servir de liants et de désintégrants, etc.

De plus, les compositions tant du type polymère que du type papier peuvent contenir un ou plusieurs ingrédients modificateurs qui agissent sur les propriétés électriques, mécaniques, optiques ou de perméabilité des bandes continues produites à partir d'elles. Des exemples de tels ingrédients comprendront un électrolyte comme par exemple le chlorure de sodium, le chlorure de potassium, etc.,



des agents tensio-actifs comme le dioctyl sulfosuccinate de sodium et les agents du même genre. Les bandes continues peuvent aussi contenir des ingrédients facultatifs tels que des colorants pharmaceutiquement acceptables, des préservateurs, etc.

- 5 Enfin, les deux types de compositions de bandes continues, dans la plupart des cas, contiendront un solvant fugitif, par exemple de l'eau, certains solvants organiques, par exemple de l'alcool éthylique ou des combinaisons de tels solvants, c'est-à-dire un mélange hydroalcoolique qui est éliminé durant la préparation de la
- 10 bande continue.

Des exemples particuliers de compositions de pellicules selon la présente invention comprennent les suivants :

Pellicules polymères qui se détruisent spontanément dans un environnement aqueux en raison de la présence d'agents gonflants.

15	<u>Ingrédient</u>	<u>Pourcentage en poids</u>
	I Hydroxypropylméthylcellulose	45,69
	Gomme arabique	19,44
	Gélatine, extra-fine, solubilisée	32,08
	Dioctyl sulfosuccinate de sodium,	0,09
20	solution aqueuse à 75 %	
	Dioxyde de titane	1,94
	Lécithine	0,75
		<hr/> 100,00
25	II Amidon raffiné	33,06
	Carboxyméthylcellulose	33,06
	Propylène-glycol	33,06
	Benzoate de sodium	0,55
	Acide sorbique	0,28
30		<hr/> 100,00
	III Hydroxypropylméthylcellulose	55,19
	Acétate-phthalate de cellulose	2,99
	Amidon de maïs	28,66
35	Propylène-glycol	9,87
	Dioxyde de titane	1,52
	Dioctyl sulfosuccinate de sodium	1,52
	Lécithine	0,25
		<hr/> 100,00

5	IV Hydroxypropylméthylcellulose	64,00
	Acétate-phthalate de cellulose	3,10
	Carbonate de calcium	21,74
	Propylène-Glycol	9,06
	Dioxyde de titane	0,91
	Diocetyl sulfosuccinate de sodium	0,91
	Lécithine	0,30
		<hr/> 100,00

- 10 Toutes les compositions I à IV sont soudables par application de chaleur et de pression. La composition IV se détruit spontanément dans un environnement aqueux en raison de la présence d'agents polymères insolubles.

Des compositions du type papier préférées selon la présente invention comprennent d'environ 70 % à environ 99 % en poids, de préférence d'environ 90 % à environ 96 % en poids de fibre, par exemple de fibres de bois dur ou de bois mou ou leurs mélanges, d'environ 1 % à environ 30 % en poids, de préférence d'environ 4 % à environ 10 % en poids d'un désintégrant choisi parmi la carboxyméthylcellulose sodique, la méthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la polyvinylpyrrolidone et la gomme de guar et d'environ 0 % à environ 5 % en poids, de préférence d'environ 0 % à environ 2 % en poids d'un agent tensio-actif tel que, par exemple, du "polysorbate 80", du dioctyl sulfosuccinate de sodium, du lauryl sulfate de sodium, etc. La capacité des substances ci-dessus de servir de désintégrants dans des compositions de papier est considérée comme étant inattendue compte tenu du fait que des membres de ce groupe sont utilisés dans la fabrication de papier, ils sont présents en quantités différentes et jouent un rôle différent. Par exemple, bien que la carboxyméthylcellulose sodique ait été utilisée antérieurement dans la fabrication de papier, elle a été utilisée en petites quantités, à savoir à raison de 0,1 % en poids ou moins comme adjuvant de dispersion des fibres lors de la formation du papier. En contraste net avec ce qui précède, on a trouvé que quand on ajoute de la carboxyméthylcellulose sodique ou les autres substances énumérées ci-dessus en grande quantité, à savoir jusqu'à 30 % en poids après que la bande continue de papier a été formée, mais tandis qu'elle est encore mouillée, elles jouent le rôle de désintégrants.

Le moment où on ajoute ces substances est critique pour leur fonction comme désintégrants. Les désintégrants sont ajoutés sous la forme d'une solution, de préférence dans le solvant utilisé pour préparer la bande continue de papier. On a trouvé que les désintégrants énumérés ci-dessus, quand ils sont ajoutés à la bande continue telle que décrite ici, revêtent les fibres. Quand la forme de dosage finie est mise en contact avec de l'eau, le désintégrant gonfle, obligeant ainsi les fibres à rompre la bande continue. Les agents tensio-actifs, quand ils sont présents, ont pour action de favoriser la pénétration de l'eau dans le désintégrant, favorisant ainsi la rupture.

Les bandes continues utilisées selon l'invention sont formées par des procédés classiques par exemple dans les techniques de fabrication du papier et de fabrication de pellicules. Par exemple, les bandes continues polymères peuvent être coulées sur un support approprié, par exemple du Mylar, de l'acier inoxydable, du papier anti-adhésif, etc. Les bandes continues sont ensuite séchées, par exemple dans un four à air forcé. La température de l'air de séchage et la durée du séchage dépendront de la nature du solvant utilisé, ainsi qu'il est bien connu dans la technique. La plupart des bandes continues envisagées ici, toutefois, sont séchées à une température comprise entre 25 et 105°C environ, de préférence entre 60 et 90°C environ.

Un deuxième procédé pour former des bandes continues polymères qui est classique dans la technique est l'extrusion. Ce procédé est préféré avec des bandes continues dans lesquelles l'ingrédient filmogène est de l'amidon alimentaire modifié, de l'hydroxypropyl-cellulose ou un autre polymère extrudrable. Les particularités mécaniques du procédé d'extrusion, par exemple le matériel particulier utilisé, la force d'extrusion, la forme et la température de l'orifice sont considérés comme étant à la portée de l'homme de l'art et on peut les faire varier d'une manière connue pour obtenir les caractéristiques physiques des bandes continues qui vont être décrites ci-après.

On prépare les bandes de papier selon la présente invention en utilisant des machines classiques de fabrication de papier telles que par exemple les machines à papier à table plate. Dans tous les cas, toutefois, la bande continue doit être uniforme tant en

épaisseur qu'en largeur. Les bandes continues ont une épaisseur comprise entre environ 0,03 et environ 0,3 mm, de préférence entre environ 0,038 et environ 0,123 mm. Une largeur commode pour ces bandes continues est de 30 cm, mais la largeur de la bande n'est pas particulièrement critique pour la mise en oeuvre de l'invention. La bande continue peut être produite à une longueur quelconque. Toutefois, compte tenu du fait que les nouvelles formes de dosage produites selon l'invention conviennent particulièrement pour fabrication à grande vitesse, les bandes seront préparées en grande quantité, par exemple une longueur de 4.500 mètres environ ou plus, qui peut être conservée par exemple sur des noyaux ou des bobines.

On se réfère maintenant à la figure 1 qui représente, sous la forme d'un schéma simplifié, le procédé d'ensemble pour la fabrication en grand nombre des divers types de formes de dosage comme décrit ici. Le bloc 10 de la figure 1 représente la production d'une bande continue à partir de compositions telles que décrites ci-dessus. Dès que la feuille continue est produite, ou peu après, elle subit une étape de contrôle (bloc II sur la figure 1) dans laquelle on effectue divers examens, qui peuvent être totalement ou partiellement automatisés, pour assurer l'intégrité de la bande continue, comme on le décrira plus particulièrement ci-après. Il y a lieu de noter, toutefois, que les contrôles de la bande continue peuvent avoir lieu dès que la bande continue est formée ou à un point commode quelconque par la suite, soit par des moyens associés à l'appareil fabricant la bande continue soit par un autre appareil et ils peuvent être effectués en fait à un autre endroit.

L'ingrédient actif à déposer sur la bande continue est préparé et conservé pour utilisation dans un récipient, comme représenté d'une façon générale en 22 sur la figure 2, laquelle figure illustre, en grande partie d'une manière schématique, les divers appareils utilisables pour effectuer les étapes indiquées sur la figure 1. L'ingrédient actif préparé est passé à un dispositif désigné dans son ensemble par la référence 23 sur la figure 2, dans lequel on effectue la réduction des grosseurs de particules de l'ingrédient actif et le réglage du débit indiqués à l'étape 13 sur la figure 1. Cette étape sera décrite plus en détail ci-après, mais on vise par cette étape 13 et par l'appareil représenté 23 à obtenir une uniformité du débit de façon à permettre un dépôt exact et uniforme



(bloc 14 de la figure 1) de l'ingrédient actif sur la bande continue, comme illustré en 24 sur la figure 2. Il y a lieu de noter que l'exemple du système représenté sur la figure 2 concerne le dépôt d'une matière en particules sèches sur la bande continue dans un état sec. Il est bien entendu, toutefois, que la présente invention comprend aussi dans son cadre général le dépôt par voie humide de l'ingrédient actif sur la bande continue. La figure 2 illustre aussi schématiquement en 21 le mode de mise en oeuvre de l'invention dans lequel la bande continue est préparée et conservée pour utilisation ultérieure, c'est-à-dire que l'étape de contrôle de la bande continue (étape II de la figure 1) est effectuée par exemple quand la bande continue est enlevée d'un rouleau de stockage 20. On doit bien comprendre que le contrôle peut être effectué avant que la bande continue ne soit enroulée et conservée aussi bien qu'à l'endroit et comme indiqué sur la figure 2 en 21 ou que ces contrôles peuvent être effectués tous deux. Les particularités du contrôle de la bande continue sont décrites plus en détail ci-après.

En ce qui concerne plus particulièrement les moyens de contrôle 21, le contrôle de la bande continue non revêtue s'effectue par plusieurs procédés. Les trous, les défauts et l'intégrité physique de la bande continue peuvent être évalués et quantifiés par utilisation d'une combinaison d'un faisceau de laser explorateur et d'un photodétecteur. Le système est utilisé dans les modes tant à transmission qu'à réflexion. Le faisceau d'un laser continu à l'hélium-néon est dirigé sur la bande continue par un miroir sur un galvanomètre. La position du miroir est commandée électroniquement de manière que la position de tout défaut sur la bande continue puisse être localisée. La lumière réfléchie ou transmise est détectée par un élément photo-électrique linéaire situé derrière un filtre antiparasites pour exclure la lumière ambiante (parasite). Les signaux électriques produits sont utilisés pour compter le nombre de défauts et déterminer leurs dimensions et leur distribution le long de la bande continue. Cela s'effectue en analysant le signal de sortie du détecteur avec un analyseur de hauteur et de largeur des impulsions.

Un autre procédé permettant de contrôler la bande continue à des vitesses nettement plus grandes de cette bande est un montage en parallèle d'éléments photo-électriques disposés en travers de la



bande continue. Chaque élément photo-électrique a son propre système détecteur de seuil et sa propre logique numérique, ce qui permet une caractérisation avec une basse résolution des dimensions des défauts et de leur position. Le signal de sortie peut être traité de manière à donner la distribution approximative des grosseurs et la position des défauts sur la bande continue.

L'épaisseur physique de la bande continue est mesurée par un groupe en parallèle de galets sur la bande continue montés dans des paliers de précision. Ces galets sont en contact avec la bande continue et sont connectés à des transducteurs qui détectent électroniquement la position à au moins 0,0025 mm près. Un système similaire pour mesure de l'épaisseur physique peut être constitué de détecteurs pneumatiques qui flottent au-dessus de la bande continue sur une couche mince prédéterminée d'air. Ce système a l'avantage de ne pas comporter de contact avec la bande continue.

On détermine l'épaisseur massique (poids par unité de surface) ou la force des bandes continues en utilisant une jauge à rayons bêta ou à rayons X ne comportant pas de contact. Ces systèmes mesurent l'absorption de rayons bêta ou de rayons X passant à travers la bande continue. Cette absorption est en relation avec l'épaisseur massique. Dans un autre système, la résistance électrique entre deux électrodes au contact desquelles la bande continue avance peut être utilisée pour déterminer le poids par unité de surface des bandes continues avec une teneur en humidité connue.

L'analyse en continu de la teneur en humidité peut être effectuée par un ou plusieurs des procédés suivants. Tout d'abord, la haute constante diélectrique de l'eau permet d'effectuer une détermination sensible de l'humidité par absorption directe de micro-ondes et par des détecteurs de constante diélectrique à haute fréquence. Des mesures de conductance à basse fréquence peuvent aussi être utilisées pour mesurer la teneur en humidité de la bande continue. L'absorption spectrophotométrique infrarouge fournit un procédé de mesure de l'humidité totalement indépendant. De plus, l'absorption optique à des longueurs d'onde dans la région de 1-2 microns fournira une détermination spécifique et précise dans une région spectrale dans laquelle la bande continue que l'on contrôle est relativement transparente.

La bande continue, ayant dépassé le moyen de contrôle 21, est guidée par un système à rouleaux approprié représenté sur la figure 2 de manière à passer très près de l'appareil 24 de dépôt de l'ingrédient actif par lequel l'ingrédient actif est déposé sur la bande continue. L'appareil de dépôt est suivi immédiatement d'un moyen 25 représenté schématiquement pour analyse/contrôle en continu par exemple en ce qui concerne l'uniformité de la teneur en ingrédient actif, de la bande continue revêtue, de préférence sous la forme d'une feuille unique avant que l'ingrédient actif ait été

intériorisé.

Un procédé préféré pour l'analyse en continu non-destructive de l'ingrédient actif déposé sur les bandes continues est l'absorption des rayons X. Dans ce procédé, des rayons X de faible énergie, à pic réglé de manière qu'il corresponde à l'arête d'absorption des atomes déposés sur la bande continue, sont dirigés à travers la bande continue revêtue. L'absorption des rayons X est en relation avec l'absorption de l'ensemble ingrédient actif plus bande continue. Quand l'ingrédient actif est déposé sur la bande continue par une technique d'application par voie humide, ce procédé d'analyse peut être utilisé avant ou après l'étape de séchage.

Comme l'absorption totale des rayons X résulte de la combinaison de la bande continue et du revêtement contenant l'ingrédient actif, il est nécessaire de déterminer l'absorption de la bande continue séparément. Cela s'effectue au moyen d'une jauge à rayons bêta ou d'un spectrophotomètre à infrarouge. Une sensibilité croissante est obtenue pour la mesure aux rayons X d'un ingrédient actif déposé contenant des atomes ayant des nombres atomiques croissants. On peut accorder la source de rayons X en faisant varier la tension d'accélération de manière à obtenir la correspondance avec l'arête d'absorption pour de nombreux atomes intéressants.

La spectrophotométrie par réflexion ou par transmission peut aussi être utilisée pour analyser en continu de manière non-destructive l'ingrédient actif déposé. La spectrophotométrie par réflexion est utilisée dans la région du proche ultraviolet pour déterminer la charge en ingrédient actif. Cette technique peut être utilisée avec n'importe quel ingrédient actif solide ayant une absorption optique dans une région appropriée de longueurs d'onde.

La spectrophotométrie par transmission peut aussi être utilisée pour analyse non-destructive en continu de l'ingrédient actif déposé sur les bandes continues. Une combinaison appropriée de source lumineuse, d'élément monochromateur et de détecteur est choisie pour les régions de longueurs d'onde où l'ingrédient actif absorbe sélectivement. Cela doit se trouver dans une région spectrale où la bande continue elle-même n'absorbe pas fortement. De telles régions pour les bandes continues selon la présente invention existent dans le proche infrarouge et les régions infrarouges à groupe fonctionnel du spectre. Un système d'exploration rapide des longueurs d'onde est utilisé pour balayage sur une petite région de longueurs d'onde intéressante. On prend une moyenne dans le temps du signal du détecteur sur plusieurs balayages pour réduire les effets parasites. Les signaux obtenus sont ensuite traités de manière à donner une dérivée première de la transmission en fonction de la longueur d'onde pour une sensibilité accrue. Cela est effectué d'une manière similaire pour d'autres régions de longueurs d'onde qui sont sensibles à d'autres constituants dans le système. Ainsi, la teneur en eau, le poids par unité de surface de la feuille aussi bien que la teneur en ingrédient actif peuvent être déterminés simultanément.

Un autre procédé d'analyse de la teneur en ingrédient actif est la fluorescence moléculaire. La radiation d'excitation dans la région ultraviolette ou visible du spectre est fournie par une combinaison de filtres appropriés. La fluorescence provenant de l'ingrédient actif est détectée par une combinaison de filtre à large bande et de détecteur qui correspond au pic de fluorescence; on utilise un filtre d'arrêt pour éliminer l'énergie d'excitation. Le détecteur pour ce procédé est de préférence un compteur de photons, qui compte les émissions individuelles, fournissant une haute sensibilité et une bonne linéarité à de bas niveaux d'excitation. Dans ce procédé d'analyse, on doit prendre des précautions pour limiter la photodégradation de l'ingrédient actif par la radiation d'excitation.

La bande continue revêtue peut être conservée quelque temps ou, de préférence, dirigée directement vers les moyens de fabrication (étape 16 de la figure 1) et de réduction en unités (étape 17 de la figure 1) pour la production de formes de dosage, lesquels

moyens sont représentés sur la figure 2 comme une série de couteaux 26 pour couper longitudinalement la bande continue revêtue en une multiplicité de bandes étroites, suivis de moyens 27 de fabrication et de réduction en unités du type à stratification, c'est-à-dire que les bandes étroites sans fin sont empilées les unes sur les autres pour former une pile de bandes étroites continues qui est pressée et finalement réduite en unités selon l'invention comme décrit ci-après.

Les formes de dosage réduites en unités sont ensuite finies et conditionnées par un appareil approprié (étape 18 de la figure 1) représenté schématiquement en 28 et 29 sur la figure 2, pour distribution ultérieure. Un contrôle approprié (par exemple en 30 sur la figure 2) est effectué à propos de cette étape. Le but du contrôle final des unités de dosage individuelles est de vérifier les dimensions, la forme, l'intégrité, l'identité, la présence et l'exactitude de l'impression et la teneur en ingrédient actif. Tout ce contrôle est effectué de manière non-destructive, sauf en ce qui concerne la teneur en ingrédient actif. Pour l'analyse en ce qui concerne la teneur en ingrédient actif et les caractéristiques de comportement, un échantillon statistiquement approprié d'unités de dosage est prélevé dans la chaîne de production et analysé de manière destructive en ce qui concerne tant l'activité que le comportement, par exemple les caractéristiques de dissolution, par spectrophotométrie en solution comme on l'expliquera ci-après.

Un système d'exploration optique peut être utilisé pour contrôler toutes les unités de production en ce qui concerne les dimensions, la forme, l'intégrité, l'identité et la présence et l'exactitude de l'impression. Le système comprend une source lumineuse appropriée et une matrice de photodétecteurs ou une caméra de télévision. On utilise un ordinateur pour traiter les signaux venant du système optique. On utilise des algorithmes appropriés pour déterminer l'acceptabilité des unités de dosage. Un autre procédé utilise une comparaison de l'image des échantillons avec une image normale au moyen d'une technique de masquage des images.

Dans un autre procédé pour contrôle à 100 %, on effectue une transformation optique de l'image de l'unité de dosage. On compare le spectre de transformation de Fourier, le spectre d'énergie ou une autre forme de transformation appropriée à une forme de

transformation similaire d'un étalon au moyen d'un ordinateur.

Avant l'étape de finition, on effectue l'étape 19 (figure 1) d'analyse en continu concernant la dissolution et la teneur en ingrédient actif au moyen d'un appareil disposé de manière appropriée qui n'est pas illustré particulièrement, lequel appareil peut comprendre un ordinateur et/ou être commandé par un ordinateur ou un autre moyen similaire de traitement central ou logique. Un mécanisme de prélèvement statistique d'échantillons prélève une unité de dosage à la fois après la fin de la chaîne de production à raison de 25 à 120 unités par minute, de préférence à raison de 40 à 60 unités par minute. Chaque unité est passée successivement à un dispositif de pesée automatique classique où elle est pesée de manière non-destructive et l'information est emmagasinée. Des unités choisies au hasard sont ensuite placées successivement dans un système analyseur automatique classique. L'unité de dosage est agitée dans un solvant approprié pour l'ingrédient actif à une vitesse appropriée. La quantité d'ingrédient actif dissoute à  $t_j$  moins la quantité dissoute à  $t_i$  divisée par  $t_j - t_i$  est prise comme vitesse de dissolution. L'intervalle de temps approprié ( $t_j - t_i$ ) a été choisi à l'avance et variera avec les médicaments individuels. Un intervalle de temps approprié pourrait aller de 5 secondes à 2 minutes ou plus. On agite ensuite l'échantillon de manière continue pendant un temps approprié pour permettre que tout l'ingrédient actif soit dissous, après quoi on analyse le solvant en ce qui concerne la teneur en ingrédient actif. La quantité d'ingrédient actif dans cette analyse plus les quantités provenant des échantillons  $t_i$  et  $t_j$  est le total présent dans la forme de dosage. Cette information est également enregistrée et mise en mémoire. Si le poids, l'épaisseur, la vitesse de dissolution et l'analyse de la teneur en médicament sont compris entre des limites définies à l'avance, les unités sont considérées comme acceptables. Si les résultats ne sont pas compris entre ces limites, les unités produites depuis l'analyse négative jusqu'à l'analyse positive suivante sont mises de côté pour évaluation ultérieure.

On notera sur la figure 1 que d'autres dispositions sont prises pour le contrôle de fonctions à remplir selon la présente invention comme décrit ci-après. En ce qui concerne l'étape de contrôle de la bande continue, on envisage par exemple que le contrôle de



la bande continue sera effectué en ce qui concerne la couleur de la bande continue, son épaisseur, sa continuité, les taches de salissure et les défauts de pratiquement n'importe quel genre. Ces fonctions peuvent être remplies par des instruments électroniques et/ou optiques aussi bien que par observation visuelle.

Le contrôle de la bande continue comprend la mise en place réelle d'un repère sur la bande continue chaque fois qu'une défec-  
tuosité ou un défaut est détecté. De plus, l'appareil peut être conçu de manière que chaque fois qu'un défaut est détecté dans la  
bande continue, une impression soit produite, automatiquement ou  
par commande dans l'opération, indiquant que sur la bande continue  
à une certaine distance en aval un défaut d'une certaine sorte existe, laquelle impression comprendra une identification du type de défaut, comme un trou, un point noir, une défectuosité, etc.

Le moyen produisant l'impression peut être le même appareil qui met en place les repères sur la bande continue elle-même. Un tel appareil est considéré comme classique dans la fabrication des tissus et le contrôle des tissus, par exemple, à ceci près que la manipulation et le contrôle de la bande continue doivent être effectués, dans le cas présent, conformément à de bonnes pratiques de fabrication.

De plus, par le même appareil ou par un autre appareil de contrôle classique, l'épaisseur de la bande continue est mesurée. Cela peut se traduire par un affichage visuel, impliquant la présence d'un opérateur, ou ce peut être un dispositif détecteur associé à un système logique comportant des limites supérieure et inférieure pour l'épaisseur de la bande continue, de manière que si l'épaisseur de la bande continue dépasse une des limites, une impression soit également effectuée et un repère soit placé sur la bande continue comme décrit ci-dessus. Une forme d'appareil pour effectuer la mesure de l'épaisseur de la bande continue pourrait prendre la forme d'une jauge à rayons X ou à rayons bêta ou d'un dispositif similaire pour mesurer l'épaisseur massique de la bande continue.

Dans le cas de l'étape 13 de la figure 1 concernant la réduction de la grosseur des particules et le réglage du débit, on envisage que des contrôles seront effectués comme décrit ci-après. Selon l'invention, en dépit du fait que la bande continue non chargée elle-même a été contrôlée en ce qui concerne les défauts et l'épais-

seur, un contrôle similaire est envisagé après le dépôt de l'ingrédient ou des ingrédients actifs sur la bande continue. Par exemple, une jauge à rayons X serait utilisable également pour déterminer l'épaisseur de la bande continue chargée, laquelle épaisseur, par  
5 comparaison avec l'épaisseur de la bande continue non chargée déterminée antérieurement, permettrait de tirer les conclusions concernant la quantité d'ingrédient actif chargée sur la bande continue. De plus, il est compris dans le cadre général de la présente invention de prévoir des moyens de contrôle de la masse réelle afin de  
10 déterminer la quantité d'ingrédient actif déposée sur la bande continue. Il y a lieu de comprendre que l'exécution du contrôle de la bande continue revêtue peut s'effectuer en faisant revenir la bande continue de manière qu'elle passe à travers le même appareil effectuant le contrôle de la bande continue à propos de l'étape 11 de  
15 la figure 1.

Le système de dépôt de l'ingrédient actif (référence 14 sur la figure 1) est commandé par réaction d'après l'analyse en continu de la teneur en ingrédient actif de la bande continue. Par exemple, des signaux électriques provenant de l'analyseur en continu (numérique ou analogique) analysant la charge d'ingrédient actif (poids  
20 d'ingrédient actif par unité de surface de la bande continue revêtue) sont utilisés suivant un mode de rétro-action (référence 15 sur la figure 1) pour régler la quantité d'ingrédient actif appliquée à la bande continue dans l'opération de dépôt. Ces signaux de réaction sont introduits, par exemple, dans un mini-ordinateur qui produit un signal de correction approprié pour l'opération de dépôt. Le signal de correction cause un accroissement ou une réduction  
25 du dépôt d'ingrédient actif de manière à maintenir la quantité déposée dans un intervalle étroit autour de la valeur désirée. Par exemple, dans le procédé de dépôt à sec, la poudre d'ingrédient actif est introduite dans l'appareil de dépôt. Ainsi, le signal de correction est utilisé pour commander le débit d'alimentation et, en conséquence, la quantité d'ingrédient actif déposée.

Dans le procédé de dépôt par voie humide, le signal de correction peut être utilisé, par exemple, pour faire varier la quantité de la composition de revêtement qui est appliquée sur la bande continue. Par exemple, on fait varier l'espace libre entre des rouleaux doseurs ou entre une lame doseuse et un rouleau d'application  
35

pour changer la quantité d'ingrédient actif déposée. Un autre moyen de réglage dans le dépôt par voie humide consiste à faire varier la concentration de l'ingrédient actif dans le liquide d'application. Deux compositions liquides contenant des concentrations différentes d'ingrédient actif sont mélangées dans les proportions nécessaires pour fournir la concentration correcte ; on peut faire varier le rapport des deux compositions de manière à régler avec précision la quantité d'ingrédient actif déposée.

Dépôt du médicament sur la bande continue

- 10 Les procédés d'"incorporation" de l'ingrédient actif dans les nouvelles formes de dosage de la présente invention diffèrent radicalement des procédés d'incorporation des ingrédients actifs dans les formes de dosage solides classiques, par exemple les comprimés, les capsules, les dragées, les suppositoires, etc. Bien que  
15 les procédés et le matériel utilisés dans les procédés selon l'invention puissent varier un peu, le principal objectif d'ensemble est l'uniformité du dépôt, c'est-à-dire le dépôt de l'ingrédient actif sur la bande continue en mouvement d'une manière exceptionnellement uniforme. Le mode de dépôt de l'ingrédient actif utilisé selon  
20 la présente invention est exceptionnel et présente un certain nombre d'avantages par rapport aux techniques de fabrication couramment utilisées dans l'industrie pharmaceutique.

- Compte tenu du fait que l'ingrédient actif est déposé sur la surface ou essentiellement sur la surface d'une bande continue comestible qui est ensuite façonnée de manière qu'il soit complètement à l'intérieur, on n'a pas besoin des excipients, charges, conservateurs, etc., pharmaceutiques usuels à mélanger avec l'ingrédient actif, ce qui élimine un facteur de coût et, ce qui est plus important, une source d'incompatibilités potentielles de problèmes  
25 de contrôle de qualité. La bande continue, selon la présente invention, est chargée d'un revêtement uniforme d'ingrédient actif et est ensuite divisée en formes de dosage individuelles par subdivision linéaire ou géométrique, ce qui donne un niveau d'uniformité de la teneur en ingrédient actif pour un grand nombre d'unités de dosage qui est sensiblement supérieure aux exigences concernant les  
35 lots actuellement acceptées dans l'industrie pharmaceutique. Bien au contraire, les opérations classiques de production de produits pharmaceutiques exigent que les ingrédients actifs et des matières



auxiliaires pour produits pharmaceutiques thérapeutiquement inertes appropriées soient préparés en grande quantité et subdivisés volumétriquement pour remplissage de capsules ou pour compression en comprimés. En utilisant les procédés de fabrication selon la présente invention, il est donc possible de réduire la quantité d'ingrédient actif en excès présente pour assurer le dosage nominal, la faisant passer du niveau actuellement accepté de 5 à 10 % en poids à un niveau d'environ 1 à 5 % en poids, ce qui permet de réaliser une économie importante, en particulier quand on mélange des substances actives très coûteuses, par exemple certaines hormones et des antibiotiques. Enfin, le procédé consistant à déposer ou à charger l'ingrédient actif sur la bande continue selon la présente invention permet un contrôle non-destructif continu, en continu, du dosage par des paramètres physiques, ce qui facilite une uniformité supérieure de la quantité d'ingrédient actif dans un grand nombre de formes de dosage.

L'ingrédient actif peut être déposé sur la bande continue à l'état humide ou sec, le dépôt à sec étant préféré. Dans l'un et l'autre cas, l'ingrédient actif est déposé dans une forme susceptible d'analyse comme on le décrira ci-après, c'est-à-dire une forme en fines particules. La grosseur des particules est dans la région au-dessous du micron et peut aussi être comprise dans un intervalle étroit allant de 1 à 100 microns. Les particules de grosseur inférieure du micron étaient considérées jusqu'à présent comme étant trop fines pour la production de comprimés pharmaceutiques sans être soumises d'abord à deux techniques telles que de granulation augmentant sensiblement la grosseur des particules et ajoutant aussi un excipient à l'ingrédient actif. La technologie de l'invention facilite l'utilisation de telles particules ultrafines sans qu'on ait besoin d'avoir recours à de telles techniques et/ou à l'addition d'un excipient. L'ingrédient actif est déposé sous la forme d'une couche très uniforme sur la bande continue tandis qu'elle avance dans un procédé de fabrication automatisé.

Le procédé préféré de dépôt de l'ingrédient actif sur la bande continue quand l'ingrédient est sous la forme d'une poudre sèche est le dépôt électrostatique d'un nuage de poudre utilisant des techniques généralement bien connues dans certains domaines non-pharmaceutiques. Généralement, le procédé exige le passage de la

bande continue à travers un champ électrostatique dans une chambre appropriée. L'ingrédient actif en fines particules est introduit dans la chambre par, par exemple, un courant d'air forcé et il est déposé sur la bande continue tandis qu'elle passe sur un rouleau à charge de signe opposé. Il est bien évident qu'il s'agit là d'une explication très simplifiée. Toutefois, l'appareil nécessaire pour l'obtention de ce résultat est connu dans certains domaines non pharmaceutiques tels que la production de colles et de papiers adhésifs. Pour qu'un dépôt efficace se produise, il est évident que la bande continue doit avoir une résistivité capable de permettre le dépôt de particules diélectriques sur elle. Des additifs qui peuvent être présents dans la composition de la bande continue pour améliorer ses propriétés diélectriques ont été examinés ci-dessus. Dans un certain nombre de cas, on a trouvé que, avant le dépôt électrostatique de la poudre d'ingrédient actif, il est nécessaire de revêtir la bande continue d'une substance qui améliorera l'adhérence de la poudre à cette bande. Des exemples de telles substances comprennent la carboxyméthylcellulose, la méthylcellulose, etc. Ces substances améliorant l'adhérence peuvent être appliquées sur les bandes continues d'une manière classique, par exemple en appliquant une solution dans un solvant fugitif comme de l'eau et en séchant avec, par exemple, de l'air chauffé. L'application d'une couche sur la bande continue pour assurer l'adhérence de la substance active est alors suivie immédiatement de l'application ou du dépôt en continu de la substance active sur la bande continue. L'adhésif est ensuite activé pour lier les particules de substance active à la bande continue. Cela s'effectue par application de chaleur, de pression, d'humidité ou d'une combinaison appropriée de ces facteurs à la bande continue chargée. En plus du procédé de dépôt électrostatique d'un nuage de poudre, l'ingrédient actif en fines particules peut aussi être appliqué sur la bande continue dans un état sec par la technique d'application de poudre dite électro-gaz dynamique. Dans cette technique, les particules d'ingrédient actif sont chargées électriquement par exposition à des effluves et propulsées par un courant de gaz dans une chambre électriquement isolée. La bande continue est passée à travers cette chambre sur une surface métallique qui est mise à la terre ou chargée à une polarité opposée à celle du nuage chargé de particules de substances actives. Le champ

électrique entre des particules et la surface métallique les attire sur la bande continue et les dépose sur elle.

Toujours selon la présente invention, l'ingrédient actif peut être déposé sur la bande continue sous la forme d'une solution ou d'une suspension de médicament finement divisé, c'est-à-dire d'une suspension colloïdale. Le liquide utilisé pour ces opérations peut être de l'eau, un solvant organique, par exemple de l'éthanol ou un solvant alcoolique aqueux. Un procédé préféré pour déposer l'ingrédient actif dans une forme liquide sur une bande continue en mouvement est le dépôt par pistolage électrostatique. Dans ce procédé, la solution ou suspension contenant l'ingrédient actif est introduite en quantité dosée dans un appareil qui envoie un jet de microgouttelettes qui sont concentrées sur une zone particulière de la bande continue par utilisation d'un champ électrostatique à surface définie. Ce procédé donne de très bons résultats quand de petites quantités d'ingrédients actifs tels que, par exemple, des hormones ou des enzymes doivent être déposées sur la bande continue. Par "petites quantités", on veut dire des substances actives dont les doses habituelles sont inférieures à 1 milligramme.

En plus du dépôt par pistolage électrostatique, certaines autres techniques de dépôt bien connues dans d'autres domaines pour revêtir un support d'un liquide peuvent être utilisées pour déposer l'ingrédient actif sur la bande continue. Par exemple, une bande continue de papier peut être passée sous un rouleau qui est plongé dans un bain de liquide saturant. Quand la bande continue dépasse le rouleau, le liquide en excès est enlevé de la bande continue par "essuyage" par un autre rouleau, un jet d'air, une barre d'essuyage en caoutchouc, un bâtonnet de fil métallique enroulé, c'est-à-dire un bâtonnet de Meier, etc. Dans ce cas, il y a une certaine pénétration de la solution dans la bande continue, en particulier si le solvant utilisé pour solubiliser l'ingrédient actif ou le mettre en suspension est identique ou similaire à celui utilisé pour former la bande continue de papier.

Il y a lieu de noter que bien que l'objet de la présente invention soit de déposer l'ingrédient actif sur la surface de la bande continue, une certaine pénétration dans la bande continue peut résulter de l'utilisation d'un véhicule liquide fugitif pour l'ingrédient actif ou de l'application de chaleur et/ou de pression à

la bande continue pour la souder. Une experimentation simple avec ces facteurs, par exemple des liquides fugitifs, determinera le pourcentage de la substance active deposée sur la bande continue qui peut être absorbée par elle. Une fois ce parametre établi, l'appareil d'essai en continu décrit ici peut être réglé en conséquence. Quand une quantité appréciable quelconque de substance active est absorbée dans la bande continue, il est nécessaire que l'on ait une bande continue non chargée, c'est-à-dire une bande continue sans ingrédient actif pour la surface extérieure de l'unité de dosage, empêchant ainsi une perte d'ingrédient actif par exposition à des forces deteriorantes comme l'air et l'humidité. Des modifications évidentes des procédés de fabrication décrits ci-après donneront ce résultat.

Comme indiqué ci-dessus, un des avantages évidents des formes de dosage de la présente invention est que la substance pharmaceutiquement active peut être incorporée dans une forme de dosage stable sans être mélangée avec les excipients pharmaceutiques classiques qui sont habituellement présents dans les formes de dosage solides classiques en quantités très supérieures à la quantité de substance active. Il y a lieu de noter, toutefois, qu'il peut être nécessaire de déposer de petites quantités de substances inertes sur les bandes continues avec la substance active selon l'invention comme décrit ci-dessus. Par exemple, quand la substance active est déposée sur la bande continue dans un état sec, une petite quantité, à savoir d'environ 0 % en poids à environ 10 % en poids, de préférence d'environ 0,25 % en poids à environ 2 % en poids par rapport à la substance active, d'un agent de coullance peut être mélangée de maniere homogène avec la substance active. Le rôle de l'agent de coullance est de faciliter l'écoulement de la substance active pulvérisée à travers l'appareil de dépôt. Les agents de coullance utilisables comprennent, par exemple, des préparations siliceuses en fines particules comme la silice colloïdale vendue sous la marque Cab-O-Sil par la Cabot Corp., Boston, Massachusetts, le talc, des préparations d'amidon en fines particules, par exemple celle dite Drillo, de National Starch, Inc, etc. Il y a lieu de noter que l'inclusion d'un agent de coullance et la quantité de cet agent dépendront de la structure cristalline et des propriétés d'écoulement de la substance active. Dans certains cas, un préservateur peut



- être mélangé avec la substance active. Toutefois, quand la substance active est déposée sur la bande continue dans un état sec, ce n'est habituellement pas nécessaire. De plus, il est compris dans le cadre général de la présente invention de mélanger les
- 5 substances adhésives mentionnées ci-dessus avec la substance active quand l'application est effectuée par voie humide et que la substance adhésive et la substance active sont compatibles toutes deux avec le même véhicule liquide. Dans la plupart des cas, toutefois, les substances adhésives sont utilisées comme décrit ci-dessus
- 10 quand la substance active est déposée sur la bande continue à l'état sec pour améliorer l'adhérence à cette bande continue. Dans l'un et l'autre cas, la substance adhésive peut être présente à raison de 0 à environ 100 % en poids, de préférence à raison de 0 à environ 30 % en poids par rapport au poids des médicaments.
- 15 La quantité de substance active déposée sur la bande continue selon la présente invention variera suivant le dosage de cette substance, la zone de la bande continue à revêtir, l'épaisseur du revêtement, etc. Des facteurs supplémentaires ayant une influence sur la quantité de médicament déposée sur la bande continue sont
- 20 le procédé d'application utilisé, les paramètres imposés par le procédé de façonnage décrit ci-après et le type et la sensibilité de l'équipement d'essai en continu utilisé. Dans tous les cas, toutefois, la quantité de substance active déposée sur la bande continue est telle que, quand la bande continue a été façonnée et réduite
- 25 en unités, chaque unité résultante contienne une dose thérapeutiquement efficace de cette substance. Comme exemple de ce dernier critère, quand l'analyse de l'uniformité du dépôt du médicament est effectuée en utilisant la spectrophotométrie en utilisant des techniques de comptage des photons pour mesurer l'absorption ultraviolette de la substance active de la bande continue, l'épaisseur
- 30 de la couche de substance active ne peut pas dépasser 0,005 cm. En tout cas, la quantité de substance active déposée sur la bande continue est toujours exprimée en milligrammes ou en microgrammes par centimètre carré de bande continue. Cette quantité est déterminée
- 35 pour la surface totale de la bande continue, bien que dans la plupart des cas il soit nécessaire qu'on laisse une marge de bande continue non revêtue à utiliser pour le scellement de la forme de dosage. La capacité des bandes continues de recevoir et d'intérioriser

riser la substance active selon la présente invention est exprimée par le facteur de conversion de la bande continue (WCF) et est calculée par la formule suivante :

$$\begin{array}{lcl} \text{facteur de conversion} & & \text{surface de la bande continue} \\ \text{de la bande continue} & = & \frac{\text{exposée au médicament}}{\text{surface maximale de la forme de dosage}} \end{array}$$

Par exemple, si une bande mesurant 15,25 cm x 1,0 cm est exposée au médicament et est façonnée en une forme de dosage mesurant 0,5 cm x 1,0 cm, alors :

$$\begin{array}{lcl} \text{facteur de conversion} & = & \frac{15,25 \times 1,0}{0,5 \times 10} = 30,5 \\ \text{de la bande continue} & & \end{array}$$

#### Façonnage

L'étape suivante dans la préparation des nouvelles formes de dosage selon l'invention est l'étape de formage ou de façonnage. Tel qu'utilisé ici, le terme "façonnage" désigne la transformation de la bande continue telle qu'elle est formée initialement en une forme géométrique solide de configuration prédéterminée divisible en une multiplicité de formes de dosage unitaires. Cette étape peut avoir lieu, comme dans le cas concernant les étapes décrites ci-dessus, dans un procédé continu de fabrication à grande vitesse. Cette étape transforme la bande continue plate chargée de manière à lui donner une forme géométrique prédéterminée et, généralement, interiorise essentiellement l'ingrédient actif dans une couche protectrice de la bande continue. La bande continue façonnée est ensuite fractionnée en unités et finie pour donner des formes de dosage unitaires pharmaceutiquement plaisantes utilisables pour ingestion orale. Il y a lieu de noter que, dans un mode de mise en oeuvre préféré du procédé, le fractionnement en unités est effectué en même temps que le façonnage ou immédiatement après.

Selon la présente invention, il existe plusieurs procédés différents de façonnage, parmi lesquels on peut mentionner l'extrusion de tubes, la formation de rubans multiples, la formation d'une corde enveloppée, le formage à la filière, etc. Les quatre techniques principales de formage ou de façonnage de la bande continue revêtue de substance active sont les suivantes : enroulement convoluté, formage rotatif, pliage en éventail et stratification. Ces quatre techniques principales sont examinées en détail ci-après.

Avant d'examiner en détail les techniques individuelles de façonnage pour l'invention, on va passer en revue les divers critères pour une technique acceptable. La technique de façonnage ou de formage doit permettre des opérations de fabrication à grande vitesse et produire une forme géométrique à de sévères spécifications d'uniformité. Le procédé doit être capable de sensiblement améliorer la substance active. Enfin, l'opération de façonnage ou de formage ne doit pas imposer une contrainte excessive aux bandes continues de manière à ne pas les déformer ou les déchirer et elle ne doit pas détacher une quantité importante de substance active de la bande continue. Chacun des procédés de formage examinés ci-après satisfait à ces critères.

La première technique principale à examiner concerne l'enroulement convoluté d'une bande continue en mouvement. Il est peut-être approprié de faire la distinction entre l'enroulement convoluté et l'enroulement en hélice tel qu'il est bien connu, par exemple, dans l'industrie de transformation du papier. Dans l'enroulement en hélice, on fait arriver le papier à la machine à enrouler en hélice à partir de plusieurs rouleaux où il est habituellement en serpentins qui ont de 0,5 à 2 cm de largeur. Les bandes continues de papier de chaque rouleau sont enroulées en hélice autour d'un mandrin cylindrique qui est supporté à une extrémité. Les bandes sont enroulées de manière qu'elles se recouvrent partiellement. Un adhésif est appliqué sur chaque bande de papier et les bandes se recouvrant partiellement forment une hélice continue tandis qu'elles sont enroulées autour du mandrin. Le rouleau ainsi formé est tourné autour du mandrin par l'action d'une courroie continue qui pousse aussi le rouleau de papier vers l'extrémité non supportée du mandrin. A l'extrémité du mandrin, le tube ainsi formé est coupé en éléments de longueur désirée par l'action intermittente d'un couteau à grande vitesse. Le papier qui est transformé de cette manière aura toujours un trou au milieu en raison du mandrin sur lequel il est formé. Dans l'enroulement convoluté, il n'y a pas de mandrin et il n'est donc ni nécessaire ni souhaitable que l'on ait un trou au centre du cylindre formé. En fait, il est expressément prévu par la présente invention de limiter sévèrement ou d'éliminer complètement cette zone creuse centrale.

La figure 3 illustre schématiquement un exemple d'enroulement convoluté de la figure 3, la bande continue revêtue ou chargée 61 est amenée à partir d'un seul rouleau par un système comprenant, par exemple, des fils de guidage 62 et des rouleaux de guidage 63 à un dispositif de coupe 64 qui coupe la bande continue transversalement en éléments de longueur désirée, habituellement d'une longueur de 12 à 25 cm environ. Les éléments de la bande sont ensuite guidés dans un système 65 comportant un rouleau à onduler, ce rouleau à onduler formant une série de plis en poussant la bande contre un rouleau en caoutchouc mou. Comme résultat de l'action d'ondulation, les éléments individuels de la bande sont enroulés en serpentins plus serrés. Les serpentins peu serrés sortant du dispositif d'ondulation sont passés ensuite entre une surface fixe et une surface mobile, l'espace entre les deux surfaces étant progressivement réduit le long du parcours des bandes enroulées. La surface fixe et la surface mobile peuvent être sous la forme de deux cylindres coaxiaux dont l'un est fixe et l'autre tourne par rapport au cylindre fixe ou, comme représenté sur la figure 2, elles peuvent être sous la forme d'une plaque fixe plate 67 comme surface fixe et d'une courroie mobile 66 comme surface non-fixe. A mesure que les éléments de bande sous la forme de cylindres peu serrés avancent entre la surface mobile et la surface fixe, ils sont enroulés de manière plus serrée jusqu'à ce qu'une baguette solide soit formée. Par réglage approprié de la distance entre les deux surfaces, la baguette peut être enroulée de manière assez serrée pour éliminer tout trou en son milieu. Il y a lieu de noter qu'évidemment, si on le désire, la distance entre ces surfaces peut être choisie de manière qu'un trou de la grosseur désirée soit laissé au milieu de la baguette formée.

Les baguettes peuvent être scollées par plusieurs procédés. Tout d'abord, on a trouvé que le procédé classique pour produire par exemple des bâtons de confiserie est inacceptable dans la mise en oeuvre de la présente invention. Dans le procédé classique, les surfaces mobiles qui viennent en contact avec la bande durant la formation de la baguette sont soumises à une pulvérisation ou à une application d'eau de manière que l'eau vienne en contact avec une grande partie de la bande. La quantité d'eau absorbée par la bande, environ 18 % en poids, est inacceptable pour la préparation



des formes de dosage unitaires de l'invention en raison de l'effet nuisible possible sur l'adhérence du médicament à la bande ainsi que sur le médicament lui-même. De plus, les baguettes formées par ce procédé classique se sont révélées être le plus souvent trop bien scellées pour fournir une bonne libération du médicament dans le corps. On a découvert selon la présente invention qu'en pulvérisant sur à peu près les mêmes portions de la bande que dans le procédé classique une quantité d'eau finement pulvérisée suffisante pour simplement l'humidifier et en séchant rapidement les baguettes après leur formation, on obtient des formes de dosage finales possédant des caractéristiques acceptables d'uniformité et de vitesse de libération du médicament ainsi que de stabilité de l'ingrédient actif, à l'exception évidemment des médicaments qui sont bien connus dans la technique de préparation de compositions pharmaceutiques comme étant très sensibles à la présence d'humidité.

En deuxième lieu, les baguettes peuvent être scellées par l'application d'un morceau de polymère comestible soudable à chaud sur le bord postérieur de chaque feuille découpée dans la bande continue ou le bord postérieur de chaque feuille est revêtu d'un polymère comestible soudable à chaud juste après que la feuille a été découpée de la bande continue. En variante, un polymère soudable à chaud peut être appliqué sur la surface entière de la feuille sous la forme d'une feuille séparée ou sous la forme d'un revêtement uniforme. Comme matière polymère utilisable, on peut mentionner, par exemple, un dérivé de polyoxyéthylène ou d'éther cellulosique soluble dans l'eau contenant un plastifiant comme décrit ci-dessus. Après que les baguettes ont été enroulées de manière serrée, on les fait passer dans ce cas sous une plaque chauffée par laquelle des applications de chaleur et de pression sont effectuées en même temps pour produire une soudure. Par exemple, une partie de la plaque fixe 67 pourrait contenir une zone chauffée.

En variante, les baguettes, après leur formation, peuvent être scellées par l'application d'eau ou d'un adhésif sur la couche ou les couches extérieures de la feuille. De préférence, on utilise l'eau comme agent de scellement. Ce procédé exigera probablement la présence de substances dans la composition de la feuille ou sur la feuille, par exemple d'amidon ou de dérivés de l'amidon, qui forment un scellement lors du séchage ultérieur ou par application de chaleur et de pression.

Le procédé illustré sur la figure 3, à titre d'exemple, comporte une pulvérisation d'eau 68 de manière qu'elle vienne en contact avec la surface extérieure de la courroie sans fin 66 le long de sa course inférieure de retour, de façon que la surface de la courroie avec laquelle les éléments de bande enroulés viennent en contact retienne seulement assez de gouttelettes d'eau pour effectuer un scellement approprié des baguettes. L'eau pourrait aussi être appliquée sur les baguettes enroulées de manière serrée, par exemple en les faisant passer sous un rouleau de transfert d'eau, une plaque poreuse par laquelle une quantité dosée d'eau est appliquée uniformément à la longueur totale des baguettes ou une éponge disposée de manière à appliquer de l'eau sur les surfaces extérieures des baguettes. On pourrait alors faire passer les baguettes entre une autre partie des surfaces mobile et fixe où on pourrait appliquer chaleur et pression de manière à effectuer le scellement complet.

Ce procédé général pour former un scellement par l'eau est considéré comme nettement supérieur aux procédés connus pour former, par exemple, des bâtons de confiserie comme décrit ci-dessus. Avec les procédés d'application d'eau décrits ci-dessus, la quantité totale d'eau appliquée à chaque baguette est inférieure à celle appliquée par les procédés connus. Comme résultat, la quantité d'eau à enlever durant le séchage ultérieur des baguettes est sensiblement moindre que celle généralement nécessaire avec les procédés connus.

Les baguettes ainsi formées ont chacune une longueur qui est égale à la largeur de la bande continue du rouleau d'alimentation. Cette largeur est typiquement de 20 à 40 cm. Après scellement de chaque baguette, on la fait venir en contact avec, par exemple, des couteaux extrêmement bien aiguisés 69 (figure 3) au moyen de la courroie 66 et ils sont alors séparés en unités, c'est-à-dire que la baguette est coupée en unités de longueur désirée. Des procédés pour la coupe en unités de ces baguettes et pour le finissage pour obtention des formes de dosage finales sont examinés plus en détail ci-après.

Un deuxième procédé de formage ou de façonnage à considérer est appelé généralement formage rotatif. Ce procédé peut prendre plusieurs formes particulières. Ce procédé peut être considéré

comme étant en relation avec le procédé plus général de stratification en ce que, dans ce procédé, des empilages de feuille chargée de substance active sous la forme d'une bande continue ou de baguettes sont initialement préparés par pliage en éventail ou stratification, ces deux techniques étant examinées ci-après. Dans un procédé particulier de formage rotatif, comme illustré sur la figure 4, une bande continue stratifiée relativement épaisse 70 de la feuille chargée de substance active est passée entre deux rouleaux presseurs 71. L'empilement stratifié continu 72 ainsi formé ou pressé est amené à un deuxième poste, à savoir un poste de formage et de densification, comprenant par exemple un ou plusieurs rouleaux en acier inoxydable 73 poussés par des ressorts ayant un bord circonférentiel de forme convenable pour transformer la bande en plusieurs tiges continues 74, de section approximativement circulaire ou d'une autre forme désirée. Les tiges 74 ainsi mises à la forme géométrique désirée sont passées ensuite à un troisième poste rotatif où, par exemple, une ou plusieurs paires de rouleaux disposés de manière appropriée divisent les tiges en doses individuelles. Cela peut être suivi d'autres opérations appropriées d'impression et de finissage comme décrit plus particulièrement ci-après. Il y a lieu de noter que l'opération d'impression pourrait être effectuée dans l'étage de division en unités faisant intervenir le troisième groupe de rouleaux 75.

Un autre exemple de formage rotatif est représenté sur la figure 5, où l'empilement continu formé (bande ou tige) 81 est entaillé continuellement à des intervalles réguliers par des formes à mouvement alternatif 63 et/ou par une paire de rouleaux chauffés appropriés 83 de manière à donner finalement des coins arrondis dans les unités de dosage finales et ainsi ce qui sort du poste de formage rotatif des unités de dosage est une chaîne continue 85 d'unités de dosage reliées par leurs extrémités. Comme dans le cas de tous les divers procédés de formage rotatif selon l'invention, les tiges ainsi modifiées sont passées à travers des postes ou sous-ensembles d'impression et de division en unités, le tout à grande vitesse.

Dans une autre technique de formage rotatif très voisine, l'empilement continu est amené à un ensemble rotatif de formage et de densification constitué comme précédemment de, par exemple, une

a- ou plusieurs paires de rouleaux en acier inoxydable. Les couches de bande continue, qui peuvent être formées de couches de papier et de pellicule polymère, sont chauffées et comprimées en un empilement continu. Il est préférable que les couches extérieures de l'empilement soient en papier, par exemple, pour empêcher l'adhérence de l'ensemble empilé aux rouleaux chauffés. Durant cette opération de densification, les couches de bande continue sont liées ensemble sous la forme d'une unité, ce qui réduit le déplacement des couches et l'apparition de fentes aux bords durant les opérations ultérieures de formage des côtés et des extrémités. Ensuite, on forme les extrémités des unités de dosage en faisant arriver l'empilement rectangulaire continu produit au poste de densification à un deuxième poste dans lequel les extrémités des unités de dosage sont formées par deux rouleaux chauffés qui peuvent avoir des couteaux de forme déterminée orientés transversalement sur les faces des rouleaux. Les extrémités coupées des unités de dosage sont formées et scellées par la chaleur venant des rouleaux. La configuration du couteau d'extrémité détermine la forme des extrémités des unités de dosage. La forme de ces couteaux d'extrémité est prévue de manière à fournir une transition douce avec les formes coupées des côtés de l'unité de dosage qui sont produites au poste suivant.

Les côtés des unités de dosage sont formés dans l'empilement de matière stratifiée à extrémités coupées et mises à la forme voulue, par une troisième paire de rouleaux chauffés. Ces rouleaux peuvent avoir des rainures anguleuses avec des bords coupants en relief. La configuration des rainures dans les faces des rouleaux forme une section désirée des unités de dosage. La chaleur et la pression appliquées par les éléments coupants se présentant comme des arêtes sur les rouleaux scellent les côtés des unités de dosage en une surface lisse.

Le procédé de façonnage d'unités de dosage par formage rotatif représenté sur la figure 5 comporte donc trois postes principaux, à savoir un poste de prédensification, un poste de formage des extrémités et un poste de formage des côtés. Chacun de ces postes est constitué d'un groupe de rouleaux, de préférence chauffés, entre lesquels l'empilement de bandes continues est passé. La configuration de la surface extérieure, c'est-à-dire de la face des



rouleaux à chacun des postes est différente, suivant le poste particulier et le résultat à obtenir. Diverses opérations supplémentaires, telles que des étapes de coupe supplémentaire, d'impression ou de finissage, peuvent être effectuées entre les trois postes décrits ou à ces postes. Ces opérations sont décrites plus en détail ci-après.

Il y a lieu de noter qu'il est compris dans le cadre général de la présente invention d'effectuer simultanément une ou plusieurs des diverses étapes dans le procédé de formage rotatif et, en fait, d'effectuer sur la bande continue de stratifié qui arrive, au moyen par exemple d'une seule paire de rouleaux chauffés, poussés des ressorts et qui coopèrent, toutes les diverses étapes combinées ci-dessus, à savoir la formation de tiges, la formation d'unités de dosage, la séparation des unités et même l'impression.

Le troisième exemple de formage rotatif décrit ci-dessus se prête facilement à un exemple de combinaison de deux ou plus des étapes décrites en une seule. Cela est illustré sur la figure 4A où essentiellement les étapes de stratification à la presse et de formation des tiges du troisième procédé de formage rotatif décrit ci-dessus et aussi du procédé représenté sur la figure 4 sont combinées, par exemple par utilisation d'une seule paire de rouleaux chauffés, presseurs et coupants (pas particulièrement représenté) qui simultanément pressent le stratifié qui arrive et coupent les extrémités pour donner une forme ressemblant à une vue de côté d'une multiplicité de pats de nonne empiés. Ces sections à bouts coupés sont alors amenées immédiatement à un dispositif de division en unités qui effectue les coupes longitudinales permettant d'obtenir les doses individuelles. L'étape d'impression, par exemple, pourrait aussi être effectuée à ce dernier poste. Il est compris aussi dans le cadre général de la présente invention d'empaqueter directement les formes de dosage unitaires à mesure qu'elles sont produites par l'opération de séparation en unités, par exemple en les introduisant dans des bandes à soufflures par un appareil considéré comme classique dans la technique.

Un troisième procédé pour obtenir des formes de dosage selon la présente invention est la technique de pliage en éventail. On pourrait aussi classer la technique de pliage en éventail comme étant une forme de stratification dans un sens général. Dans ce

procédé, une bande continue ayant par exemple jusqu'à 30 cm de largeur est d'abord façonnée pour interiorisation de l'ingrédient actif chargé sur elle. Cela peut s'effectuer en pliant initialement la bande continue en son milieu ou en stratifiant deux bandes continues revêtues, les surfaces revêtues se faisant face. Un empilement de plus d'une paire de bandes continues stratifiées de cette manière peut être utilisé, les bandes continues peuvent être formées initialement à une plus grande largeur, allant par exemple jusqu'à 60 cm, et divisées après la stratification de manière à former deux ou plusieurs largeurs d'une dimension décrite pour l'opération de pliage en éventail, à savoir d'environ 1 à environ 15 cm.

Après que la bande continue revêtue a été initialement pliée ou stratifiée comme décrit ci-dessus, elle est passée entre des rouleaux de rainurage où elle est rainurée en préparation de l'opération de pliage en éventail. Les rouleaux de rainurage peuvent être entraînés mécaniquement ou non. La bande continue avance essentiellement par l'action de rouleaux de traction. Le rainurage peut être effectué, par exemple, en poussant par un ressort un des rouleaux d'une paire de rouleaux de rainurage. Comme la bande continue se plie d'une manière préférentielle dans la direction des traits de rainurage qui s'impriment dans la matière de la bande continue, les traits de rainurage peuvent être placés alternativement dans les rouleaux supérieur et inférieur conformément au modèle désiré pour le pliage en éventail. La bande continue rainurée passe ensuite dans une goulotte de pliage en éventail comportant des ailettes de pliage qui commencent à courber doucement la bande continue au point de contact et la limitent à la fois en largeur et en chevauchement de façon que la bande continue soit pliée de manière raisonnablement serrée à l'extrémité de sortie. A l'extrémité de la goulotte de pliage, se trouve un moyen pour tirer la bande continue à travers l'appareil de rainurage et de pliage tel que par exemple une paire de rouleaux en acier inoxydables entraînés et poussés par des ressorts. Ce moyen joue un double rôle, à savoir que la bande continue est avancée à travers l'appareil de pliage et que la bande continue pliée est tassée à une forme géométrique solide continue. Il est évidemment compris dans le cadre général de la présente invention de combiner le moyen de traction

avec un moyen de scellement de la bande continue. Toutefois, la bande continue pliée en éventail peut être scellée par d'autres procédés comme on le décrira ci-après. Les bandes continues scellées peuvent être divisées en unités d'un certain nombre de manières comme par le procédé de formage rotatif décrit ci-dessus.

Sur les figures 6A à 6D, on a illustré une technique de production de formes de dosage pliées en éventail dans laquelle les feuilles pliées en éventail initiales 91 sont assemblées dans des perforations 92A de forme convenable dans une structure continue thérapeutiquement inerte, de préférence constituée de papier, appelée bande centrale 92. Cette bande centrale "chargée" portant les feuilles pliées en éventail est ensuite enfermée en "sandwich" entre deux bandes extérieures continues 93 de manière à former une structure stratifiée composite. Cette bande stratifiée composite continue est conduite ensuite, par exemple, à une unité ou à un poste de formage rotatif de doses qui n'est pas différent de l'unité 83 de la figure 5, qui donne à la bande un aspect tel que représenté sur la figure 6B. Finalement, ou en même temps que l'étape effectuée en relation avec la figure 6B, l'étape de division en unités est effectuée, donnant des doses individuelles comme représenté sur la figure 6C. La figure 6D représente en coupe la forme de dosage représentée sur la figure 6C. La figure 6D montre comment les feuilles pliées en éventail 91 sont complètement intériorisées et montre que par exemple la bande centrale 92 est poussée un peu vers l'extérieur par l'opération de moulage, de sorte qu'une partie de cette bande est exposée entre les bords des bandes extérieures 93 qui sont soudés à elle. Il y a lieu de noter que, de préférence, les bandes extérieures 93 et la bande centrale 92 sont exemptes de tout ingrédient actif, assurant ainsi qu'il n'y ait pas du tout d'ingrédient actif présent sur une surface extérieure quelconque des formes de dosage individuelles.

Le quatrième procédé principal de formage envisagé par la présente invention est le procédé de stratification que l'on a évoqué d'une manière générale ci-dessus. Dans ce procédé, de 20 à 60 rouleaux environ de bande continue sont d'abord déroulés simultanément sur un dévidoir multiple et sont ensuite guidés ensemble de manière à former une tige continue. Les 20 à 60 couches de bande continue peuvent être toutes d'une matière du type papier avec un



revêtement approprié pour faciliter le scellement dans une étape ultérieure ou peuvent être un stratifié d'une bande continue du type papier et d'une bande continue de polymère comestible soudable à chaud, ou elles peuvent être constituées d'une ou plusieurs bandes continues du type papier alternant avec des bandes continues de polymère comestible soudable à chaud. Les matières polymères utilisables comprennent, par exemple, un dérivé de polyoxyéthylène ou d'éther cellulosique soluble dans l'eau contenant un plastifiant. Un nombre quelconque des bandes continues peuvent être chargées de substance active. De préférence, les bandes continues de composition du type papier sont chargées de substance active.

Un autre procédé pour empiler les bandes continues qui sont chargées d'ingrédient actif consiste à les faire arriver directement de l'appareil de dépôt. La largeur de la bande continue est habituellement de 15 à 25 cm. La bande continue, telle qu'elle est conservée sur des rouleaux ou qu'elle arrive de l'appareil de dépôt, peut avoir initialement une largeur multiple de la largeur finale et être coupée longitudinalement à la largeur finale désirée comme partie de l'opération d'empilement.

Une fois la bande continue empilée, le faisceau continu résultant est guidé vers un poste de stratification. Un appareil connu dans diverses techniques pour assembler des bandes de pellicules flexibles et former un stratifié à partir d'elles est généralement utilisable pour ce mode de mise en oeuvre de la présente invention. Comme déjà expliqué, la surface de dépôt de la substance active sur les bandes continues ou les feuilles variera en fonction, par exemple, du procédé de scellement du stratifié. Les techniques de coupe et de finissage du stratifié peuvent varier aussi selon l'invention. Par exemple, les stratifiés peuvent être traités comme dans le procédé de formage rotatif décrit ci-dessus. Toutefois, le poste de stratification pourrait consister aussi en une paire de formes à mouvement alternatif qui forment, scellent et coupent les formes de dosage à partir de l'empilement de bandes continues arrivant de manière continue. Une forme typique aurait une surface d'environ 25 cm x 25 cm.

Les stratifiés formés selon la présente invention sont, dans un mode de réalisation particulier, exceptionnels en ce qu'ils sont scellés seulement sur les bords, par opposition avec le cas où



chaque feuille est collée totalement aux feuilles adjacentes. On a trouvé que, d'une manière inattendue, des formes de dosage appropriées peuvent être produites à partir d'un empilement de couches de bande continue où jusqu'à six couches de composition du type papier sont intercalées entre des couches d'une bande continue constituée d'une composition polymère soudable à chaud par l'application de chaleur et de pression à l'empilement par le dispositif de coupe durant la séparation en unités. Durant l'opération de séparation en unités, les couches de bande continue polymère dans l'empilement sont déformées par la chaleur et la pression et s'"étaient" pour recouvrir et sceller les bords des couches intermédiaires de composition du type papier. Il est bien évident que les couches supérieure et inférieure d'un tel stratifié doivent être en composition polymère. On préfère que le médicament dans un empilement de bandes continues de papier et de polymère soit chargé sur les couches de bande continue du type papier. Il est bien évident d'après la description précédente qu'un tel stratifié scellé seulement à la périphérie présente une vitesse de libération du médicament supérieure à celle d'un empilement similaire de bandes continues qui a été totalement stratifié.

Un autre procédé pour former les unités de dosage à partir de l'empilement de bandes continues consiste à faire passer ce dernier entre des cylindres rotatifs qui comportent des doubles matrices individuelles sur la périphérie extérieure. Les unités de dosage sont formées, scellées et coupées à partir de l'empilement de bandes continues arrivant continuellement tandis qu'il passe entre les cylindres rotatifs.

Certains avantages dans le cas de mélanges pharmaceutiques sont obtenus grâce à l'utilisation des techniques de stratification envisagées ici. Tout d'abord, les techniques de stratification fournissent des barrières qui facilitent le mélange de deux substances thérapeutiquement actives ou plus qui sont incompatibles sans qu'on ait besoin d'avoir recours à l'addition de substances stabilisantes ou d'une technique spéciale de mélange telle que par exemple l'encapsulation d'un ou plusieurs ingrédients. Comme jusqu'à 60 couches par exemple peuvent être utilisées pour former le stratifié, ce mode de mise en oeuvre de l'invention convient idéalement pour des préparations pharmaceutiques contenant un grand nombre de substances

actives où il y a de nombreuses possibilités d'incompatibilité, comme par exemple des préparations de multivitamines. De plus, l'effet isolant des couches d'un stratifié et le dépôt ou l'application de la substance active sur la bande continue à l'état sec rendent ces techniques idéalement utilisables pour la distribution de préparations effervescentes. Dans de telles préparations, on comprendra que la composition de la bande continue doit être telle qu'elle se dissolve ou se disperse facilement dans l'eau. De plus, comme expliqué ci-dessus, le dépôt de l'ingrédient actif sur la bande continue à l'état sec est avantageux quand la substance active est défavorablement influencée par l'humidité.

En ce qui concerne encore le procédé de stratification selon l'invention, il est compris dans son cadre général de faire varier la composition des diverses couches dans un stratifié ainsi que de contrôler si chacune est revêtue de substance active. Evidemment, la surface des couches supérieure et inférieure d'un stratifié qui sera exposée n'est pas revêtue, ce qui fournit une interiorisation efficace de la substance active. Par exemple, on a trouvé que le fait d'intercaler une ou plusieurs couches d'une composition à base d'amidon dans un stratifié cellulosique augmente plus avantageusement la plasticité du stratifié et qu'un accroissement de la quantité de plastifiant dans la composition des couches de cellulose.

En ce qui concerne le procédé de formage examiné ci-dessus, on préfère selon l'invention déposer ou appliquer l'ingrédient actif sur la bande continue par voie humide quand le formage est effectué par le procédé d'enroulement convolutoire ou de pliage en éventail. Les procédés de formage rotatif et de stratification se prêtent aussi au dépôt de la substance active par voie humide ou à sec suivant les caractéristiques de l'ingrédient actif qui est déposé, par exemple sa solubilité dans le solvant particulier utilisé, la stabilité à l'humidité, etc.

#### Division en unités

Dans la pratique, on ne peut pas examiner la question de la division en unités sans examiner aussi le scellement et sans avoir examiné d'abord le façonnage, car, par définition, le fait de couper les bandes continues façonnées ou de les diviser en unités pourrait exposer un peu d'ingrédient actif sur une ou plusieurs des surfaces extérieures. Une exception à cela serait le cas où l'opé-



ration de dépôt serait conçue de manière à déposer la substance active à de courts intervalles au lieu d'un dépôt continu, et où l'on aurait ainsi une substance active "déposée par points" et entourée de tous côtés par la bande continue non revêtue. Compte tenu de considérations concernant le matériel de fabrication et de la nécessité de maintenir l'intégrité du revêtement déposé pour le contrôle en continu, on préfère déposer la substance active d'une manière continue sur la bande continue en quantité suffisante pour que l'opération de division en unités produise des formes de dosage contenant une dose thérapeutiquement efficace. Dans certaines des opérations décrites ici, par exemple le procédé de pliage en éventail, les bords extérieurs de la bande continue peuvent être laissés exempts de substance active de manière à assurer l'intériorisation de la substance active et, dans certains cas, à fournir un excès de la matière en feuille pouvant être utilisé pour sceller les formes de dosage individuelles.

L'opération de coupe de la bande continue façonnée doit être effectuée de manière à ne pas déformer la bande continue. L'opération de coupe proprement dite peut être effectuée par des lames de couteau fixes ou rotatives, par des matrices à un seul ou à deux étages ou par d'autres techniques classiques. Pour assurer que la bande continue façonnée ne soit pas déformée durant l'opération de coupe, plusieurs coupes peuvent être effectuées à des angles différents. De plus, comme expliqué ci-dessus à propos du formage rotatif, la bande continue façonnée peut être initialement légèrement frisée ou bosselée de manière à compenser la déformation causée par l'opération de division en unités à grande vitesse.

La bande continue chargée façonnée peut être divisée en unités par séparation individuelle, c'est-à-dire par formation d'une unité à la fois comme en coupant des longueurs exactes à partir d'une tige ou, de préférence, un certain nombre d'unités pouvant être formées simultanément comme en coupant une baguette formée par enroulement convolutoire en un certain nombre d'unités de dosage en utilisant un certain nombre d'arêtes coupantes espacées uniformément. Un autre procédé pour former simultanément une multiplicité d'unités de dosage serait l'utilisation de matrices de forme appropriée, simples ou doubles et montées en vue d'un mouvement rotatif ou montées en vue d'un mouvement alternatif sur des plaques pour

couper une structure formée de bandes continues stratifiées ou une structure du type baguette d'enroulement convoluté. La configuration de la forme de dosage finale est de préférence esthétiquement plaisante et est telle qu'un certain nombre de ces formes soient contenues, avec pratiquement pas de déchet sauf à la périphérie, dans un plateau matrice en forme de rectangle, de carré ou de préférence un hexagone.

La configuration des formes de dosage préparées à partir de tiges peut aussi être déterminée par la forme des dispositifs de coupe. Le dispositif de coupe peut être par exemple de forme rectangulaire avec les grands côtés parallèles modérément concaves de manière que les formes de dosage coupées par lui soient légèrement arrondies. D'autres variantes seront évidentes pour l'homme de l'art. On doit se souvenir, toutefois, que le support latéral nécessaire pour empêcher le plissement et les bavures doit être appliqué aux formes de dosage façonnées durant l'opération de séparation en unités.

Il est compris dans le cadre général de la présente invention de combiner les opérations de séparation en unités et de scellement final. Bien que les formes de dosage puissent être scellées de nombreuses manières, celles le plus couramment combinées avec l'opération de séparation en unités sont à base de chaleur et/ou de pression. En plus du scellement effectué sur les bords coupés de la forme de dosage par chauffage de l'outil de coupe, chaleur et pression peuvent être appliquées par la matrice pour coller le stratifié. Egalement, l'utilisation d'humidité ou d'un solvant fugitif pour sceller le bord postérieur de la baguette formée par enroulement convoluté comme mentionné ci-dessus peut être étendue à l'opération de coupe en appliquant un tel solvant sur la surface coupante. De la chaleur et/ou de la pression peuvent aussi être appliquées en même temps pour assurer un scellement approprié.

Les procédés par lesquels les formes de dosage individuelles préparées selon la présente invention peuvent être scellées ne sont pas originaux pour les techniques de manipulation et de stratification des matières plastiques. Ils comprennent, en plus de l'utilisation d'eau ou de solvants fugitifs, par exemple d'éthanol, de méthanol et de chloroforme, l'application de pression et de chaleur, l'application d'un adhésif séparé, le chauffage par rayonnement



infrarouge, le collage par ultrasons, l'encapsulation ou des combinaisons de deux de ces techniques ou plus. Un procédé préféré pour le scellement de formes de dosage compris dans le cadre général de la présente invention est l'utilisation d'une matière d'emballage qui peut être pré-imprimée si on le désire. Ce peut être, par exemple, une couche mince de matière polymère comestible comme par exemple de l'hydroxyméthylcellulose, de l'amidon modifié ou de la gélatine qui est appliquée sur les unités de dosage par un bain dans lequel les unités de dosage sont plongées. Cette couche pourrait être auto-hermétisante, comme par exemple par élimination d'un solvant fugitif. Des procédés particulièrement préférés pour former une couche de recouvrement étanche sur les unités de dosage isolées selon l'invention sont l'encapsulation et le scellement en paniers.

Dans le premier de ces procédés, les unités de dosage solides sont passées entre des couches convergentes de pellicule flexible, par exemple de gélatine, qui enferment la forme de dosage comme représenté sur la figure 6A. La pellicule de gélatine est ensuite scellée à chaud et coupée à la forme voulue. Un appareil pour l'encapsulation de liquides par ce procédé est connu dans l'industrie pharmaceutique et un tel appareil peut être adapté facilement pour revêtir les nouvelles formes de dosage de la présente invention.

Une deuxième technique est le scellement en paniers qui peut s'effectuer par au moins les deux procédés suivants. Dans le premier, des paniers formés à l'avance sont préparés à partir d'une matière telle que par exemple de la gélatine ou un dérivé de cellulose par un appareil bien connu par exemple dans la technique du moulage des matières plastiques, à savoir le moulage par injection. Les formes de dosage séparées sont placées automatiquement dans ces paniers à grande vitesse et les paniers sont ensuite recouverts d'une couche extérieure qui est scellée sur le panier par l'un quelconque des procédés de scellement dont il a été question ici, de préférence par soudage aux ultrasons. On sépare les paniers par une opération de coupe avec une arête coupante fixe ou rotative. Les parois du panier formé à l'avance sont habituellement plus épaisses que la couche superficielle ou du scellement. La couche de scellement, toutefois, est suffisamment épaisse pour protéger la forme de dosage, mais est telle que la forme de dosage soit libérée du panier par la couche de scellement en un très court laps

de temps après l'ingestion, habituellement en quelques secondes après arrivée dans l'estomac. En variante, le panier peut être formé à partir de moitiés identiques qui sont scellées par des procédés tels que décrit ici.

- 5           Une variante au scellement en paniers décrit ci-dessus consiste à former une bande de support continue d'une matière telle que décrite ci-dessus pour le panier et à y découper destrous correspondant exactement à la forme de dosage, par exemple aux formes de dosage pliées en éventail comme représenté sur la figure 6A.
- 10       Dans ce mode d'exécution, les formes de dosage séparées sont placées dans les trous, par exemple au moyen d'une pointe à travers le trou et d'une deuxième pointe au-dessus de la forme de dosage individuelle pour la maintenir sous compression. La bande est ensuite scellée par addition d'une couche supérieure et d'une couche inférieure d'une manière similaire tandis qu'on maintient la compression sur les unités de dosage. L'épaisseur de la bande n'est en aucun cas supérieure à celle des unités de dosage. La bande, toutefois, peut être plus mince que la forme de dosage, mais ne doit pas avoir moins de la moitié environ de son épaisseur. On préfère que la
- 20       bande de support ait une épaisseur voisine de celle de la forme de dosage ou égale à cette dernière pour un certain nombre de raisons. Tout d'abord, la pellicule de scellement peut être aussi mince que celle décrite ci-dessus à propos du panier, car elle n'est pas notablement déformée dans l'opération de scellement. En deuxième lieu,
- 25       une bande de support épaisse aura moins tendance à se déformer durant les opérations de perforation et de séparation en unités. En troisième lieu, les trous peuvent être plus rapprochés dans une bande plus épaisse, ce qui permet un minimum de déchets. Une fois que la forme de dosage a été placée dans la bande de support et
- 30       scellée, la bande est de nouveau séparée en unités comme décrit ici. Un avantage tant du procédé à paniers que du procédé à bande de support décrits ci-dessus est qu'il n'y a pas de matière de la feuille continue sur la surface extérieure, laquelle ne contient pas de substance active et peut être soumise aux opérations de finissage, comme par exemple de gaufrage, de biseautage, etc., sans
- 35       risque de perte de substance active. De plus l'utilisation des procédés à paniers ou à bande de support facilite l'utilisation de couleurs variables dans la forme de dosage finale ; par exemple, en

donnant à la bande de support, aux bandes de scellement ou aux unités de dosage elles-mêmes des tons opposés, on peut obtenir un aspect spécialement plaisant et distinctif.

La matière utilisée pour préparer les paniers, la bande centrale de support et les pellicules de scellement décrits ci-dessus doit, comme celle des bandes continues de base elles-mêmes, satisfaire à des essais sévères. En plus des critères pharmaceutiques évidents de pureté, d'une bonne durée de conservation, d'absence de toxicité et de compatibilité avec la substance active utilisée, la matière doit avoir de bonnes caractéristiques de qualité de surface, de couleur, de susceptibilité d'impression, d'intégrité structurale, de déformabilité, de stabilité dimensionnelle et de libération de l'ingrédient actif dans l'eau. Les substances préférées pour cette utilisation sont l'hydroxypropylcellulose et la méthylcellulose. Une composition spécialement préférée comprend de l'hydroxypropylcellulose, un amidon ou un dérivé d'amidon comme diluant et désintégrant, un plastifiant comme par exemple du polyéthylène-glycol, des pigments appropriés, par exemple du dioxyde de titane et un anti-oxydant comme par exemple le BHT.

#### Assurance de qualité

Un des principaux avantages fournis par les nouvelles formes de dosage selon l'invention est qu'elles se prêtent au contrôle de qualité en continu de manière non-destructive. Dans le contexte de la présente invention, le terme "non-destructif" doit être compris dans le sens pratique et non dans le sens littéral strict. On veut dire par là que le contrôle de qualité des nouvelles formes de dosage selon l'invention est effectué durant des opérations de fabrication à grande vitesse avec une perte réelle sensiblement inférieure à 1 % de la forme de dosage. Comme les nouvelles formes de dosage selon l'invention peuvent être produites avec un faible écart-type dans le dosage et en conséquence un excès à la fabrication inférieur aux normes couramment admises dans l'industrie pharmaceutique à l'heure actuelle, le très faible pourcentage de la forme de dosage perdu durant les essais devient sensiblement nul compte tenu des tolérances du présent procédé de fabrication au total.

Les nouvelles formes de dosage selon la présente invention, en tant que produit fini, présentent une assurance de qualité

résultant du procédé de fabrication, concept exceptionnel dans l'industrie pharmaceutique. Les techniques d'essai en continu fournissant cette assurance sont à distinguer nettement des techniques pharmaceutiques bien connues de contrôle de qualité telles que le contrôle chimique et physique des ingrédients de la forme de dosage avant le début de la fabrication, les essais destructifs sur les formes de dosage solides après la fin de la fabrication concernant tant des caractéristiques physiques, par exemple les vitesses de dissolution, la fréquence des clivages, etc. que des caractéristiques chimiques comme l'activité, la présence d'incompatibilités, etc. et le contrôle de qualités physiques de formes de dosage solides comme par exemple le contrôle manuel de capsules bicolores pour vérifier que chacune a des extrémités de couleurs différentes. De tels essais, qui sont bien connus et couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique et décrits dans les recueils officiels, n'ont aucun rapport, même lointain, avec l'assurance de fabrication en continu qui est une particularité essentielle des formes de dosage solides de l'invention. Il y a lieu de noter, toutefois, que certaines techniques classiques, comme par exemple le contrôle strict de la qualité et l'essai de tous les ingrédients avant la fabrication, font partie intégrante de la préparation des formes de dosage envisagée ici comme c'est le cas avec toute bonne pratique de fabrication de produits pharmaceutiques.

L'assurance de qualité en continu dans la fabrication présentée par les nouvelles formes de dosage selon l'invention est fournie par le fait que toutes les formes de dosage décrites ici sont obtenues en commençant par une bande comestible continue qui peut être façonnée en vue d'essais non-destructifs. Tout d'abord, la production de la bande continue elle-même est contrôlée par les caractéristiques physiques de la bande pour qu'on soit certain que la bande est uniforme et exempte de défauts. Par exemple, on peut faire passer la bande continue à travers une cavité résonante dans laquelle une micro-onde passant à travers la bande continue contrôle continuellement l'épaisseur de la bande, c'est-à-dire qu'une fois la fréquence de résonance établie, les changements qui surviennent sont des indications de changements d'épaisseur de la bande. D'autres moyens pour contrôler l'épaisseur de la bande continue comprennent la diffraction d'un faisceau de laser, la



détection par un fluide et les détecteurs à contact physique. Il est possible aussi selon la présente invention de contrôler la bande continue en ce qui concerne le poids par unité de surface et les défauts.

5 Le procédé préféré pour contrôler la bande continue en ce qui concerne le poids par unité de surface est l'absorption de rayons X mous, par exemple d'une longueur d'onde de 4 angströms environ. L'absorption de rayons bêta en utilisant une source PM 147 est possible aussi. Les défauts de la bande continue tels que les petites taches, les trous et les rayures peuvent être détectés par exploration par un faisceau de laser. Les trous dans la bande continue peuvent être détectés par la technique de décharge électrique en utilisant un équipement qui est disponible dans le commerce.

10 Les procédés détaillés ci-dessus sont applicables aussi dans les cas où la bande continue reçoit un deuxième revêtement sous la forme d'une ou d'un certain nombre de bandes continues supplémentaires ou d'un revêtement protecteur appliqué à une bande continue chargée. L'exploration par laser est particulièrement avantageuse en ce qui concerne l'assurance de qualité en continu de ces revêtements.

20 Un deuxième domaine majeur d'assurance de qualité en continu selon la présente invention est le contrôle de la quantité de substance active déposée sur la bande continue et aussi de l'uniformité de l'opération de revêtement. On doit se souvenir initialement qu'un avantage net du procédé par lequel les formes de dosage selon l'invention sont produites est que la substance active est déposée sur la bande continue dans une forme qui se prête aux techniques d'essai qui vont être décrites ci-après, à savoir sous la forme de fines particules ou sous la forme d'une pellicule mince.

30 Il existe plusieurs procédés envisagés ici pour analyse de l'uniformité du dépôt de la substance active. Par exemple, un compteur de photons peut être utilisé pour mesurer l'absorption dans l'ultraviolet du système substance active très atténuante-bande continue. L'absorption de rayons X mous en utilisant une longueur d'onde d'environ 4 angströms et l'absorption de rayons bêta peuvent être utilisés aussi. Un appareil de diffusion de la lumière est préféré car il convient idéalement pour contrôler la grosseur des particules et la concentration dans le nuage de poudre ou sur

35

la bande continue. L'appareil utilisable pour de telles opérations est disponible dans le commerce.

Les étapes de façonnage, de séparation en unités et de finissage décrites ci-dessus se prêtent aussi à des techniques d'essai en continu comme décrit ci-dessus à propos de la bande continue. Ces essais feront évidemment intervenir des paramètres physiques de la bande continue après le façonnage comme la dimension, l'épaisseur, l'uniformité, etc. Des essais similaires sont effectués aussi sur les formes de dosage séparées en unités en ce qui concerne la forme, l'uniformité, etc. Les explications jusqu'à présent ont été centrées sur les moyens par lesquels les nouvelles unités de dosage selon l'invention sont soumises à des contrôles en continu non-destructifs durant la production. Deux essais supplémentaires sont envisagés dans le cadre général de la présente invention et sans qu'on sorte de l'esprit de la terminologie "essais non-destructifs".

Dans la première de ces opérations, une très petite portion de la bande continue est prélevée périodiquement en continu par coupe avec des couteaux, des emporte-pièces ou un faisceau de laser. Il est envisagé que la portion de bande continue enlevée ne détruira pas l'intégrité de la bande continue et n'aura pas d'effet défavorable sur l'une quelconque des opérations de fabrication. L'échantillon de la bande continue peut être prélevé avant ou après le dépôt de la substance active sur elle ou, dans la plupart des cas, durant les stades initiaux de façonnage, par exemple quand un petit nombre de bandes continues ont été empilées dans une opération préliminaire de stratification ou de pliage. L'échantillon ainsi prélevé est analysé chimiquement en ce qui concerne tant la composition de la bande continue que la substance active. Cette analyse est effectuée aussi sur une base quantitative en particulier en ce qui concerne la substance active.

En plus de l'analyse par points, on prélève des échantillons de formes de dosage finies et on les soumet en continu à des essais de comportement. Bien que de tels essais soient actuellement exigés pour la plupart des formes de dosage solides vendues dans les Etats-Unis d'Amérique, ils ne sont pas effectués en continu durant la fabrication comme c'est le cas avec la présente invention. Tout d'abord, on doit se rappeler que les nouvelles formes de dosage

selon la présente invention ne sont pas soumises à des restrictions de lots en raison de leur procédé de fabrication. Un "lot" selon la présente invention peut donc être le nombre d'unités de dosage compris entre deux échantillons qui satisfont aux spécifications de comportement du moment que ce nombre ne dépasse pas ce qui est imposé à propos du prélèvement des échantillons par la Federal Food and Drug Administration. Comme les techniques de prélèvement d'échantillons envisagées selon la présente invention satisfont largement à ces exigences, un "lot" de nouvelles unités de dosage selon l'invention peut être un nombre commode quelconque, par exemple le nombre d'unités qui peuvent être produites à partir d'un lot de production donné de substance active.

Un deuxième aspect exceptionnel des essais de contrôle du comportement des nouvelles formes de dosage selon l'invention est que les résultats de ces essais, de même que ceux de tous les autres essais en continu dont il a été question ici, peuvent être introduits dans un ordinateur et utilisés pour régler les paramètres du procédé de fabrication. En opérant ainsi, un résultat négatif à l'un quelconque des essais correspond au début d'une série d'unités de dosage qui doivent être isolées et le premier résultat positif suivant après que des corrections ont été effectuées automatiquement termine la série. Les unités de dosage produites entre ces deux essais doivent alors être soumises à d'autres essais pour déterminer combien d'entre elles sont conformes aux spécifications. Quand des essais sont conduits en continu sur la bande continue, par exemple en ce qui concerne la quantité de substance active déposée, un résultat négatif peut être traité de manière à produire automatiquement deux effets. Tout d'abord, la bande continue peut être marquée par une touche de colorant non toxique, permettant ainsi qu'on arrête temporairement l'opération de production et qu'on enlève manuellement une partie de la bande continue. En deuxième lieu, ce résultat négatif, par l'intermédiaire d'un ordinateur, commande un réglage de la quantité de substance active déposée sur la bande continue pour augmenter ou diminuer cette quantité de manière qu'elle devienne conforme aux spécifications. Quand la bande continue passant à l'unité d'essai redevient conforme aux spécifications, une deuxième marque sera produite automatiquement sur la bande continue, repérant ainsi la longueur de bande continue

qui n'est pas conforme aux spécifications. Des opérations similaires sont établies à chacun des emplacements d'essai en continu.

En ce qui concerne l'exécution des analyses de comportement, des échantillons d'unités de dosage finies sont prélevés au hasard et déposés automatiquement dans des portions aliquotes de solution d'essai et essayés en ce qui concerne la vitesse de dissolution. Les critères particuliers utilisés pour le contrôle du point de vue dissolution des formes de dosage unitaires varieront avec la ou les substances actives qui y sont présentes. Par exemple, une unité de dosage prélevée comme échantillon peut être ajoutée à un solvant approprié de manière à former une solution de l'ingrédient actif. La solution d'essai résultante peut être explorée photométriquement pour enregistrer la concentration d'ingrédient actif en fonction du temps après que l'unité d'essai y a été introduite. D'autres indicateurs possibles qui pourraient être mesurés dans la solution d'essai sont les changements de pH, de couleur, de température, de réaction chimique, etc. Des moyens par lesquels chacun de ces changements peuvent être enregistrés automatiquement en fonction du temps sont connus de l'homme de l'art. Une fois l'information concernant la dissolution enregistrée, elle peut être utilisée par un système tel qu'un ordinateur pour effectuer des réglages dans les opérations de formage, de division en unités, de finissage et de scellement comme nécessaire pour corriger ou améliorer les résultats.

Les techniques d'essai en continu décrites ici se prêtent dans tous les cas à des essais concernant la bande continue entière, par exemple un dispositif qui contrôle l'épaisseur de la bande continue. Toutefois, dans certains cas, le contrôle de la bande continue entière peut ne pas être possible d'un point de vue économique. Par exemple, il est possible de contrôler une petite surface de la bande continue en utilisant un détecteur de diffusion de lumière et il est possible en outre de monter deux détecteurs ou plus très rapprochés les uns des autres de manière à explorer un nombre correspondant de petites largeurs dans une bande continue qui passe. Le coût de l'équipement nécessaire pour l'exploration de la bande continue totale peut toutefois être prohibitif. En conséquence, quand seulement des zones limitées de la bande continue peuvent être contrôlées, l'équipement d'essai peut être monté sur



des moyens qui facilitent son oscillation sur la largeur de la bande continue. Le pourcentage de bande continue et donc des unités de dosage finies qui est contrôlé de cette manière surpasse de beaucoup celui correspondant à toutes les techniques d'essai non-destructif actuellement utilisées dans l'industrie pharmaceutique.

#### Finissage et impression

Comme indiqué à divers endroits ici, les opérations de finissage pour les nouvelles formes de dosage selon la présente invention peuvent être conduites indépendamment ou, de préférence, en combinaison avec d'autres opérations, par exemple avec la séparation en unités. Le finissage à propos des nouvelles formes de dosage selon la présente invention est divisible en deux considérations fondamentales, à savoir l'uniformité de la surface de la forme de dosage et le fini ou l'aspect de sa surface.

L'uniformité de la surface des formes de dosage selon l'invention peut poser un problème ou ne pas en poser suivant la technique utilisée pour séparer en unités les formes de dosage à partir de l'empilement continu et suivant qu'une opération de scellage est effectuée. Par exemple, quand un empilement stratifié de bandes continues est coupé à une forme particulière comme décrit ci-dessus, une petite bavure peut se produire là où les moyens de coupe se rencontrent. Egalement, il peut y avoir de petites bavures aux extrémités ou sur les côtés résultant des opérations de séparation en unités dans des formes de dosage produites par d'autres procédés préférés de façonnage. Généralement, toutefois, les techniques de façonnage de la présente invention réduisent au minimum la fréquence de ces bavures.

Les bavures telles que décrites ici peuvent généralement être enlevées par abrasion modérée, comme par exemple en soumettant les unités de dosage à une action modérée d'agitation par culbutes en présence d'une substance abrasive douce comme des cristaux de sel. Il y a lieu de noter que cette action doit, dans la plupart des cas, précéder les opérations d'impression.

L'aspect de la surface, c'est-à-dire l'éclat des formes de dosage selon la présente invention peut varier d'un aspect modérément poli à un éclat raisonnablement élevé suivant la technique utilisée et le fini désiré. Quand on utilise des techniques de

scellement telles que par exemple les techniques de scellement en paniers ou d'encapsulation dont il a été question ci-dessus, l'éclat de la surface finie peut être réglé comme on le désire par simple choix de la matière utilisée pour fournir l'étanchéité. Il en est de même quand on utilise un enveloppement pour le scellement des formes de dosage. Quand on utilise de telles opérations de scellement, l'élimination complète des bavures n'est habituellement pas nécessaire car l'enveloppement assure une continuité complète de la surface.

10 L'opération d'impression dépend aussi des techniques de façonnage et de scellement utilisées. L'impression peut être effectuée sur la bande continue elle-même à un point commode quelconque dans l'opération totale de fabrication. Par exemple, la couche extérieure d'une forme de dosage stratifiée peut être imprimée avant  
15 l'opération de façonnage, comme partie de l'opération de séparation en unités, ou même après la fin de la séparation en unités. Des formes de dosage préparées par exemple par enroulement convoluto peuvent être imprimées tandis qu'elles sont encore dans la tige continue ou l'empilement continu. Quand les formes de dosage selon  
20 l'invention sont scellées par application d'un enveloppement, l'impression est de préférence effectuée après l'application de l'enveloppe, mais il est compris dans le cadre général de l'invention d'imprimer la forme de dosage et d'appliquer ensuite une enveloppe transparente. L'impression des formes de dosage unitaires solides  
25 avant la fin de leur production comme on l'envisage ici est un concept exceptionnel dans l'industrie pharmaceutique.

Le choix d'un procédé d'impression dépend par divers facteurs dont le plus important est la nature physique du support sur lequel l'impression est à effectuer. Le choix d'un procédé approprié  
30 dépend aussi, dans une certaine mesure, du stade auquel on effectue l'impression dans l'ensemble de l'opération de fabrication, c'est-à-dire suivant que la bande continue est imprimée avant le façonnage, que les formes de dosage finies sont imprimées ou que l'impression est effectuée à un stade intermédiaire, éventuellement en combinaison avec d'autres opérations, comme par exemple la séparation  
35 en unités. Le procédé d'impression et l'appareil correspondant peuvent être choisis parmi les suivants : offset et typographie directe ; offset creux ; lithographie ; gravure à la poudre électrosta-

lat  
Evidemment, l'offset creux est le procédé de choix, mais d'autres  
procédés peuvent être utilisés dans des cas particuliers et de  
nouveaux procédés d'impression tels que disponibles et adaptables  
5 à la technologie décrite ici sont considérés comme compris dans le  
cadre général de l'invention.

Il sera bien évident d'après les explications données ci-  
dessus concernant les opérations de finissage et d'impression qu'il  
existe un certain nombre de manières permettant de faire varier la  
10 couleur des nouvelles formes de dosage tant en teinte qu'en inten-  
sité. Tout d'abord, la composition de la bande continue elle-même  
peut contenir une couleur dont l'intensité peut augmenter à mesure  
que des couches de bande continue sont assemblées durant les diver-  
sés opérations de façonnage. La couleur peut aussi être fournie  
15 par une enveloppe ou une couche de scellement. Quand on utilise les  
techniques de scellement en paniers ou par encapsulation, deux cou-  
leurs contrastées ou plus peuvent être possibles par l'expédient  
évident consistant à faire varier la couleur des divers éléments.  
Les formes de dosage préparées par stratification sont également  
20 susceptibles de variations de couleur simplement en faisant varier  
la couleur des bandes continues introduites dans l'appareil à stra-  
tifier. D'autres variantes de ces techniques seront évidentes pour  
l'homme de l'art.

#### Ingrédient actif

25 Les nouvelles formes de dosage selon la présente invention  
ne présentent, en pratique, aucune limitation en ce qui concerne  
le type de substance active auquel elles peuvent servir de véhicule.  
Les termes "substance active", "ingrédient actif" et "médicament"  
qui sont considérés comme synonymes dans le contexte de la présente  
30 invention et sont utilisés de manière interchangeable dans toute  
la présente description et les revendications peuvent être définis  
comme toute substance qui produira une réponse pharmacologique dans  
le corps. De telles substances comprennent, non limitativement, les  
suivantes :

35 - les benzodiazépines telles que par exemple les suivantes :  
chlordiazépoxyle, diazepam, flurazepam, oxazepam, chloro-  
zepam, etc. D'autres composés compris dans l'appellation  
"benzodiazépines" sont décrits dans "The Benzodiazepines"

par Garattini, Mussini et Randal, Raven Press 1973, dont le contenu ne doit pas être considéré comme une limitation à ce terme ;

- 5 - d'autres tranquillisants tels que, par exemple, la résérpine, le thiopropazate et des phénothiazines comme la perphénazine, la chlorpromazine, etc. ;
- des sédatifs et hypnotiques comme les phénobarbitals, le méthylprylol glutéthimide, l'éthchlorovynol, la méthaqualone, etc. ;
- 10 - des stimulants psychiques comme par exemple l'amitriptyline, l'imipramine, le méthylphénidate, etc. ;
- des analgésiques narcotiques et non-narcotiques comme la codéine, le léverphanol, la morphine, le propoxyphène, la pentazocine, etc. ;
- 15 - des analgésiques-antipyrétiques comme par exemple l'aspirine, la phénacétine, le salicylamide, etc. ;
- des anti-inflammatoires comme par exemple l'hydrocortisone, la dexaméthazone, la prednisolone, l'indométhacine, la phénylbutazone, etc. ;
- 20 - des antispasmodiques/anticholinergiques comme par exemple l'atropine, la papavérine, la propanthéline, la dicyclomine, le clindinium, etc. ;
- des antihistaminiques/antiallergènes comme par exemple la diphenylhydramine, la chlorphéniramine, la tripeleennamine, la bromphéniramine, etc. ;
- 25 - des décongestifs comme par exemple la phényléphrine, la pseudoéphédrine, etc. ;
- des diurétiques comme le chlorothiazide, l'hydrochlorothiazide, le fluméthiazide, le triamstérène, la spironolactone, etc. ;
- 30 - des substances nutritives telles que par exemple des vitamines, des amino-acides essentiels, etc. ;
- des agents antiparkinsonniens comme par exemple L-DOPA isolément ou en combinaison avec des potentialiseurs comme la N<sup>1</sup>-DL-séryl-N<sup>2</sup>-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazine ;
- 35 - des stéroïdes androgènes, comme par exemple la méthyltestostérone et la fluoxymestérone ;



- des agents progestatifs comme par exemple la progestérone, l'éthistérone, le noréthynodrel, la noréthindrone, la médroxyprogestérone, etc. ;
- des oestrogènes comme, par exemple, l'oestrone, l'éthinyl oestradiol, le diéthyl stilbestrol, etc. ;
- des préparations hormonales comme par exemple les prostaglandines, ACTH, etc. ;
- des antibiotiques/antifectieux comme par exemple les pénicillines, les céphalophorines, la tétracycline, la chlor-tétracycline, la streptomycine, l'érythromycine, des sulfonamides comme le sulfioxazole, la sulfadiméthoxine, le sulfaméthoxazole et d'autres agents comme la nitrofurazine, le métronidazole, etc. ;
- des agents cardiovasculaires comme par exemple la nitroglycérine, le nitrate de penta-érythritol, l'isosorbide dinitrate, des préparations à base de digitale, par exemple la digoxine, etc. ;
- des anti-acides/antiflatulents comme par exemple l'hydroxyde de sodium, le carbonate de magnésium, la siméthicone, etc. ;
- d'autres agents thérapeutiques et/ou des combinaisons d'agents bien connus dans les techniques médicales comme étant thérapeutiquement utiles.

Les substances actives utilisées dans la présente invention peuvent être à l'état libre ou sous n'importe quelle forme non toxique thérapeutiquement acceptable dans laquelle leur activité thérapeutique est conservée. Par exemple, des substances acides peuvent être présentes sous la forme d'esters ou des sels avec des bases inorganiques pharmaceutiquement acceptables comme par exemple le sel de sodium, le sel de potassium, etc., ou des bases organiques telles que des amines ou des formes quaternaires. Des substances basiques peuvent être présentes sous la forme de sels avec des acides organiques comme l'acétate, le tartrate, etc. Certaines substances telles que par exemple l'ampicilline peuvent être présentes dans une forme hydratée. En général, n'importe quelle forme pharmaceutiquement équivalente d'une substance active donnée qui est connue dans la technique de préparation de compositions pharmaceutiques pour cette substance est utilisable dans les formes de dosage de la

présente invention, sous réserve, évidemment, de la limitation d'incompatibilité avec la bande continue de support. Dans le petit nombre de cas où de telles incompatibilités peuvent exister, on s'en rend compte facilement par expérimentation simple.

5 La quantité de la substance active ou de la combinaison de substances à incorporer dans les nouvelles formes de dosage selon la présente invention est habituellement la quantité bien connue comme étant une dose thérapeutique efficace pour le médicament particulier. En général, la quantité d'ingrédient actif présente dans  
10 une forme de dosage individuelle ne dépassera pas 500 mg environ, une limite supérieure pratique étant d'environ 750 mg.

#### Dissolution

Comme spécifié ici, les nouvelles formes de dosage selon la présente invention possèdent une vitesse de libération extrêmement  
15 constante qui est également réglable de manière à satisfaire à des spécifications désirées. En conséquence, quel que soit le modèle de libération envisagé, les formes de dosage selon l'invention présentent une uniformité de la vitesse de libération, suivant ce modèle, qui est supérieure à celle présentée par des formes de dosage  
20 solides classiques, par exemple des comprimés et des capsules.

La figure 7 illustre graphiquement la supériorité dans la vitesse de libération des formes de dosage selon l'invention par rapport à une forme de dosage solide classique pour voie orale, à savoir des capsules du commerce. Dans l'expérience illustrée sur  
25 la figure 7, six capsules classiques prélevées au hasard contenant chacune une quantité égale du même ingrédient actif ont été placées dans 100 cm<sup>3</sup> d'Artificial Gastric Fluid, U.S.P. (sans enzyme). Le liquide était maintenu agité à 37°C. Le liquide de chacun des ballons à réaction était constamment filtré et passé à travers des  
30 cellules d'écoulement dans un spectrophotomètre approprié.

Le facteur d'absorption des liquides était lu à des intervalles d'une minute et le pourcentage d'ingrédient actif dissous était calculé pour chaque lecture. Sur la figure 7, on a représenté les échantillons à plus grande vitesse de dissolution et à  
35 plus petite vitesse de dissolution de chaque groupe et la zone hachurée entre eux couvre les quatre autres échantillons. De la figure 7, on tire facilement deux conclusions. Tout d'abord, les nouvelles formes de dosage selon l'invention se dissolvent bien plus

rapidement que les capsules classiques essayées. En deuxième lieu, la variation entre six échantillons des unités de dosage selon l'invention est remarquablement moindre que celle des capsules classiques essayées. Ces résultats montrent clairement l'uniformité supérieure de libération qui est caractéristique des formes de dosage de la présente invention.

Les courbes de taux sanguin représentées sur la figure 8 comparent aussi les nouvelles formes de dosage selon l'invention à des capsules disponibles dans le commerce contenant la même quantité du même ingrédient actif. Les courbes de taux sanguin sont tracées théoriquement sur la base de deux vitesses d'entrée dans un modèle pharmacocinétique à un seul compartiment. Les courbes de taux sanguin sont basées sur une absorption théorique de 100 % de la quantité d'ingrédient actif libérée par la forme de dosage à un point dans le temps et sont ainsi proportionnelles à la vitesse de dissolution. La différence dans les courbes de taux sanguin est donc une fonction des vitesses de dissolution. Il est bien évident d'après les résultats illustrés sur la figure 8 que les formes de dosage selon l'invention non seulement atteignent des taux sanguins efficaces plus rapidement, mais encore fournissent un taux d'ingrédient actif dans le sang plus élevé que les capsules classiques. La possibilité d'arriver plus rapidement à un taux plus élevé d'ingrédient actif dans le sang est un avantage net en particulier dans l'administration de certains types d'agents chimiothérapeutiques, par exemple des antibiotiques, des agents ayant une activité cardiaque, etc.

REVENDECATIONS

1. Une forme de dosage unitaire pharmaceutique solide comprenant une multiplicité de couches d'une feuille comestible thérapeutiquement inerte, au moins une de ces couches ayant une composition comprenant un ou plusieurs médicaments déposés sur une ou plusieurs surfaces, ces couches de feuille étant disposées de manière à n'avoir sensiblement pas de médicament déposé sur une surface extérieure, cet ensemble de couches étant scellé de manière que le médicament soit complètement à l'intérieur.
2. Une forme de dosage unitaire selon la revendication 1, caractérisée en ce que la feuille est en une composition polymère.
3. Une forme de dosage unitaire selon la revendication 2, caractérisée en ce que la composition polymère comprend un ingrédient organique filmogène, un ou plusieurs plastifiants et éventuellement des modificateurs.
4. Une unité de dosage unitaire selon la revendication 3, caractérisée en ce que des amidons naturels ou chimiquement modifiés ou des dextrans, des protéines, des dérivés de cellulose, des polysaccharides ou des matières synthétiques sont utilisés comme ingrédient organique filmogène.
5. Une unité de dosage unitaire selon la revendication 4, caractérisée en ce que de la gélatine est utilisée comme protéine.
6. Une forme de dosage unitaire selon la revendication 4, caractérisée en ce que comme dérivé de cellulose on utilise de la carboxyméthylcellulose sodique, de l'hydroxypropyléthylcellulose ou de l'hydroxyéthylcellulose.
7. Une forme de dosage unitaire selon la revendication 4, caractérisée en ce que comme polysaccharide on utilise de la pectine, de la gomme arabique, de la gomme de xanthine, de la gomme de guar ou de l'algine.
8. Une forme de dosage unitaire selon l'une des revendications 3 à 7, caractérisée en ce que la quantité d'ingrédient filmogène est comprise entre 5 et 95 %.
9. Une forme de dosage unitaire selon la revendication 8, caractérisée en ce que la quantité d'ingrédient filmogène est comprise entre 40 et 90 %.
10. Une forme de dosage unitaire selon la revendication 3, caractérisée en ce que comme plastifiants on utilise de la glycé-



rine, des "polysorbates" ou des mélanges de mono- et diglycérides mixtes d'acides gras saturés.

11. Une forme de dosage unitaire selon la revendication 10, caractérisée en ce que la quantité de plastifiants est comprise  
5 entre 1 et 60 %.

12. Une forme de dosage unitaire selon la revendication 11, caractérisée en ce que la quantité de plastifiants est comprise  
entre 10 et 50 %.

13. Une forme de dosage unitaire selon la revendication 3, caractérisée en ce que comme modificateurs on utilise des désinté-  
10 grants, des charges et des diluants.

14. Une forme de dosage unitaire selon la revendication 13, caractérisée en ce que comme désintégrants on utilise divers types d'amidon, de la caséine ou de la gélatine.

15. Une forme de dosage unitaire selon la revendication 14, caractérisée en ce que la quantité de désintégrant va jusqu'à 40 %.

16. Une forme de dosage unitaire selon la revendication 15, caractérisée en ce que la quantité de désintégrant est comprise en-  
tre 5 et 20 %.

17. Une forme de dosage unitaire selon la revendication 13, caractérisée en ce que comme charges ou diluants, on utilise du dioxyde de titane, de la craie, du kaolin, de la cellulose micro-  
cristalline ou du carbonate de calcium.

18. Une forme de dosage unitaire selon la revendication 1, caractérisée en ce que la feuille est en une composition du type  
25 papier.

19. Une forme de dosage unitaire selon la revendication 18, caractérisée en ce que la composition du type papier comprend une ou plusieurs matières fibreuses et un ou plusieurs modificateurs  
30 non-fibreux.

20. Une forme de dosage unitaire selon la revendication 19, caractérisée en ce que la composition du type papier comprend :

- a) d'environ 70 % en poids à environ 99 % en poids d'une fibre comestible ;
- 35 b) d'environ 1 % en poids à environ 30 % en poids d'un désintégrant comestible choisi parmi la carboxyméthylcellulose sodique, la méthylcellulose, l'hydroxypro-

pylcellulose, la polyvinylpyrrolidone et la gomme de guar ;

c) d'environ 0 % en poids à environ 5 % en poids d'un agent tensio-actif comestible.

21. Une forme de dosage unitaire selon la revendication 20, caractérisée en ce que l'ingrédient a) est présent à raison d'environ 90 % en poids à environ 96 % en poids, l'ingrédient b) est présent à raison d'environ 4 % en poids à environ 10 % en poids et l'ingrédient c) est présent à raison d'environ 0 % en poids à environ 2 % en poids.

22. Une forme de dosage unitaire selon la revendication 20, caractérisée en ce que l'ingrédient a) est constitué de fibres de bois dur comestibles, de fibres de bois mou comestibles ou de leurs mélanges.

23. Une forme de dosage unitaire selon la revendication 20, caractérisée en ce que l'ingrédient b) est de la carboxyméthylcellulose sodique.

24. Une forme de dosage unitaire selon la revendication 20, caractérisée en ce que dans la composition du type papier l'ingrédient c) est choisi parmi le "polysorbate 80", le lauryl sulfate de sodium et le dioctyl sulfosuccinate de sodium.

25. Une forme de dosage unitaire selon la revendication 20, caractérisée en ce que la composition du type papier contient en outre un ou plusieurs modificateurs non-fibreux comestibles choisis parmi les charges comestibles, les diluants, les opacifiants, les électrolytes et les préservateurs.

26. Une forme de dosage unitaire selon l'une des revendications 1 à 25, caractérisée en ce que la composition contient un ou plusieurs médicaments.

27. Une forme de dosage unitaire selon la revendication 26, caractérisée en ce que la composition contient deux médicaments ou plus et que les médicaments sont séparés dans l'arrangement en couches par au moins une couche de feuille.

28. Une forme de dosage unitaire selon la revendication 26, caractérisée en ce que le médicament est une benzodiazépine.

29. Une forme de dosage unitaire selon la revendication 27, caractérisée en ce que le médicament est du chlórdiazépoxyle.

30. Une forme de dosage unitaire selon la revendication 26, caractérisée en ce que le médicament est de la digoxine.

31. Une forme de dosage unitaire selon l'une des revendications 1 à 30, caractérisée en ce que l'arrangement en couches de  
5 feuilles est un stratifié.

32. Une forme de dosage unitaire selon l'une des revendications 1 à 30, caractérisée en ce que l'arrangement en couches de la feuille est un rouleau enroulé.

33. Une forme de dosage unitaire selon l'une des revendications 1 à 30, caractérisée en ce que l'arrangement en couches de  
10 la feuille est un arrangement plié en éventail.

34. Une forme de dosage unitaire selon l'une des revendications 1 à 25, caractérisée en ce que les couches de feuilles sont disposées en un empilement dans lequel il n'y a sensiblement pas  
15 de médicament déposé sur une surface extérieure, cet empilement de feuilles étant scellé aux bords de manière que le médicament soit complètement à l'intérieur.

35. Une forme de dosage unitaire selon la revendication 34, caractérisée en ce qu'au moins deux couches dans l'empilement de  
20 feuilles sont constituées d'une composition polymère soudable à chaud comprenant un ingrédient organique filmogène et un plastifiant approprié et au moins une couche dans l'empilement de feuilles est constituée d'une composition du type papier comprenant une ou plusieurs matières fibreuses et au moins un modificateur non-  
25 fibreux approprié, les couches supérieure et inférieure de l'empilement étant en matière polymère, avec la condition qu'il n'y a pas plus de six des feuilles de la composition du type papier intercalées entre chaque paire des feuilles de la composition polymère dans l'empilement.

30 36. Une forme de dosage unitaire selon la revendication 35, caractérisée en ce que le modificateur non fibreux dans la composition du type papier comprend un ingrédient organique filmogène.

37. Une forme de dosage unitaire selon la revendication 36, caractérisée en ce que l'ingrédient filmogène dans la composition  
35 polymère et dans la composition du type papier est choisi parmi l'hydroxypropylcellulose et la carboxyméthylcellulose sodique.

38. Un procédé de préparation de formes de dosage unitaires pharmaceutiques solides selon lequel on dépose un ou plusieurs

médicaments sur une bande ou feuille continue comestible thérapeu-  
tiquement inerte, en façonne cette dernière de manière à lui don-  
ner une forme géométrique solide de configuration prédéterminée  
dans laquelle le médicament est sensiblement interiorisé, cette  
5 forme étant divisible en une multiplicité de formes de dosage uni-  
taires, on divise cette forme géométrique en la multiplicité de  
formes de dosage unitaires et on scelle les formes de dosage uni-  
taires de manière à placer complètement à l'intérieur le médicament,  
ces opérations comprenant éventuellement une opération d'essai non-  
10 destructif pour assurer une qualité uniforme des formes de dosage  
unitaires.

39. Un procédé selon la revendication 38, caractérisé en ce  
que le médicament est déposé sur la bande continue à l'état sec.

40. Un procédé selon la revendication 38, caractérisé en ce  
15 que le médicament est déposé sur la bande continue par dépôt élec-  
trostatique en nuage de poudre.

41. Un procédé selon la revendication 38, caractérisé en ce  
qu'on dépose le médicament sur la bande continue en appliquant une  
solution ou dispersion du médicament dans un liquide approprié et  
20 en éliminant ensuite ce liquide.

42. Un procédé selon la revendication 38, caractérisé en ce  
que l'opération d'essai non-destructif comprend le contrôle de la  
grosseur des particules et de la concentration du médicament sur  
la bande continue chargée au moyen de techniques de diffusion de  
25 la lumière.

43. Un procédé selon la revendication 38, caractérisé en ce  
que l'opération de façonnage comprend la coupe transversale de la  
bande continue chargée de manière à former des longueurs sensible-  
ment uniformes de bande chargée divisibles en une multiplicité de  
30 formes de dosage, l'ondulation de chaque longueur de bande de maniè-  
re à former un rouleau enroulé de manière lâche, l'enroulement con-  
voluté de ces rouleaux lâches de manière à former une tige sensible-  
ment pleine et la coupe transversale de cette tige de manière à for-  
mer une multiplicité de formes de dosage unitaires.

44. Un procédé selon l'une des revendications 38 et 43 ca-  
ractérisé en ce qu'on utilise une bande continue ayant une composi-  
tion telle qu'elle soit susceptible d'être scellée par l'eau et que  
les tiges sont scellées par mise en contact des rouleaux avec une  
40



quantité suffisante d'eau sous la forme d'une fine pulvérisation pour humidification et ensuite séchage des tiges.

45. Un procédé selon l'une des revendications 38, 43 et 44, caractérisé en ce que l'application d'eau est limitée au point sur la surface de la tige où le scellement est nécessaire.

46. Un procédé selon la revendication 38, caractérisé en ce qu'on forme un empilement des bandes continues dont au moins une est chargée de médicament, on coupe cet empilement de manière à le diviser en formes de dosage unitaires et on applique simultanément de la chaleur et de la pression durant l'opération de coupe de manière à sceller seulement les bords des formes de dosage unitaires et à ainsi complètement mettre à l'intérieur le médicament, ce procédé comprenant au moins une opération d'essai non-destructif pour assurer une qualité uniforme des formes de dosage unitaires.

47. Un procédé selon la revendication 38, caractérisé en ce qu'on forme un empilement continu d'une multiplicité de couches de bande continue et on soumet cet empilement à une pression de manière à le densifier et à le transformer en une première forme géométrique continue ressemblant à une tige, on divise cette forme géométrique en une multiplicité de formes de dosage unitaires et on scelle ces formes de dosage unitaires de manière à complètement mettre à l'intérieur le médicament, ce procédé comprenant au moins une opération d'essai non-destructif pour assurer une qualité uniforme des formes de dosage unitaires.

48. Un procédé selon la revendication 47, caractérisé en ce que dans l'étape de division en unités on entaille transversalement de manière uniforme la première forme géométrique ressemblant à une tige et ensuite on sectionne cette forme géométrique aux endroits entaillés de manière à former des unités de dosage.

49. Un procédé selon la revendication 38 pour former des bandes continues comestibles utilisables pour la production de formes de dosage unitaires pharmaceutiques solides, caractérisé en ce qu'on forme une feuille continue de papier à partir d'une première composition comprenant d'environ 70 % en poids à environ 99 % en poids d'une fibre comestible dans un liquide fugitif approprié et, avant d'éliminer ce liquide, on ajoute à cette bande continue une deuxième composition comprenant une solution d'environ 1 % en poids à environ 30 % en poids d'un désintégrant comestible choisi parmi la carboxyméthylcellulose sodique, l'hydroxypropylcellulose, la polyvinylpyrrolidone et la gomme de guar et d'environ 0 % en poids à

environ 5 % en poids d'un agent tensio-actif comestible dans un liquide approprié et ensuite on élimine ces liquides, ces pourcentages en poids étant pris par rapport à la composition de la feuille continue finie.

- 5 50. Un procédé selon la revendication 38 pour préparer des formes de dosage unitaires pharmaceutiques solides, caractérisé en ce qu'on dépose un ou plusieurs médicaments sur une bande continue comestible thérapeutiquement inerte, on façonne cette bande continue à une forme géométrique solide de dimensions prédéterminées
- 10 ayant le médicament pratiquement à l'intérieur, cette forme étant divisible en une multiplicité de formes de dosage unitaires, on divise cette forme géométrique de manière à obtenir la multiplicité des formes de dosage unitaires et on scelle ces formes de dosage unitaires de manière à complètement interioriser le médicament, ce
- 15 procédé comprenant au moins une opération d'essai non-destructif pour assurer une qualité uniforme des formes de dosage unitaires, l'opération de façonnage comprenant le pliage en éventail d'une structure en bande continue comprenant au moins une paire de couche de bande continue ayant un médicament déposé sur leurs surfaces en
- 20 regard et l'exposition de cette structure à une pression de manière qu'elle soit densifiée et mise à une forme géométrique ressemblant à une tige.

51. Un procédé selon la revendication 38 pour préparer des formes de dosage unitaires pharmaceutiques solides, caractérisé en ce qu'on dépose un ou plusieurs médicaments sur une bande continue
- 25 comestible thérapeutiquement inerte, on façonne cette bande continue à une forme géométrique solide de dimensions prédéterminées ayant le médicament pratiquement à l'intérieur, cette forme étant divisible en une multiplicité de formes de dosage unitaires, on divise
- 30 cette forme géométrique de manière à obtenir les multiples formes de dosage unitaires et on scelle ces formes de dosage unitaires de manière à complètement mettre à l'intérieur le médicament, le procédé comprenant au moins une opération d'essai non-destructif pour
- 35 assurer la qualité des formes de dosage unitaires, ce procédé comprenant en outre l'impression de signes appropriés sur les formes de dosage unitaires, cette impression étant effectuée avant l'achèvement du scellement des formes de dosage unitaires.

52. Un procédé selon la revendication 38 pour préparer des formes de dosage unitaires pharmaceutiques solides, selon lequel on dépose un ou plusieurs médicaments sur une bande continue comestible thérapeutiquement inerte, on façonne cette bande de manière à lui donner une forme géométrique solide de dimensions prédéterminées ayant le médicament pratiquement à l'intérieur, cette forme étant divisible en une multiplicité de formes de dosage, on divise cette forme géométrique de manière à obtenir les multiples formes de dosage unitaires et on scelle ces formes de dosage unitaires de manière à complètement interioriser le médicament, le procédé comprenant au moins une opération d'essai non-destructif pour assurer une qualité uniforme des formes de dosage, cette opération d'essai non-destructif en continu comprenant le perfectionnement selon lequel on évalue et on mesure quantitativement l'intégrité physique de la bande continue non revêtue.

53. Un procédé selon la revendication 52, caractérisé en ce que l'évaluation et la mesure quantitative comprennent l'exposition de la bande continue à une énergie lumineuse monochromatique et la photodétection de l'énergie recueillie à partir de la bande continue suivant un mode de transmission.

54. Un procédé selon la revendication 52, caractérisé en ce que l'évaluation et la mesure quantitative comprennent l'exposition de la bande continue à une énergie lumineuse monochromatique et la photodétection de l'énergie recueillie à partir de la bande continue suivant un mode de réflexion.

55. Un procédé selon la revendication 54, caractérisé en ce que l'énergie d'exposition est déplacée électroniquement en travers de la bande continue.

56. Un procédé selon la revendication 52, caractérisé en ce que l'évaluation et la mesure quantitative comprennent la production de signaux électriques pour compter le nombre de défauts et déterminer leurs dimensions et leur distribution sur la bande continue.

57. Un procédé selon la revendication 55, caractérisé en ce que l'évaluation et la mesure quantitative comprennent un contrôle en groupe parallèle à grande vitesse transversale par rapport à la direction relative de mouvement de la bande continue.

58. Un procédé selon la revendication 38, pour préparer des formes de dosage unitaires pharmaceutiques solides, caractérisé en ce qu'on dépose un ou plusieurs médicaments sur une bande continue

comestible thérapeutiquement inerte, on façonne cette bande continue de manière à obtenir une forme géométrique solide de dimensions prédéterminées ayant le médicament pratiquement mis à l'intérieur, cette forme étant divisible en une multiplicité de formes de dosage unitaires, on divise cette forme géométrique de manière à obtenir les multiples formes de dosage unitaires et on scelle ces formes de dosage unitaires de manière à complètement interioriser le médicament, ce procédé comprenant au moins une opération d'essai non-destructif pour assurer une qualité uniforme des formes de dosage unitaires, cette opération d'essai non-destructif en continu comprenant le perfectionnement selon lequel on mesure l'épaisseur massique de la bande continue avant et après le dépôt du médicament en déterminant l'absorption de rayons bêta ou de rayons X passant à travers la bande continue.

59. Un procédé selon la revendication 58, caractérisé en ce qu'on effectue la détermination de l'absorption après que le médicament a été déposé sur la bande continue et qu'à cet effet on fait passer à travers la bande continue chargée des rayons X à faible énergie dont le pic a été réglé de manière qu'il corresponde à l'arête d'absorption d'atomes contenus dans le médicament.

60. Un procédé selon la revendication 59, caractérisé en ce que le médicament est déposé sur la bande continue sous la forme d'une solution ou d'une dispersion dans un liquide approprié, lequel liquide est ensuite éliminé, et la détermination de l'absorption est effectuée avant ou après l'élimination de ce liquide.

61. Un procédé selon la revendication 38 pour préparer des formes de dosage unitaires pharmaceutiquement solides, caractérisé en ce qu'on dépose un ou plusieurs médicaments sur une bande continue comestible thérapeutiquement inerte, on façonne cette bande continue de manière à obtenir une forme géométrique solide de dimensions prédéterminées ayant le médicament pratiquement à l'intérieur, cette forme étant divisible en une multiplicité de formes de dosage unitaires, on divise cette forme géométrique de manière à obtenir les multiples formes de dosage unitaires et on scelle ces formes de dosage unitaires de manière à complètement interioriser le médicament, le procédé comprenant au moins une opération d'essai non-destructif pour assurer une qualité uniforme des formes de dosage unitaires, cette opération d'essai non-destructif en continu comprenant le perfectionnement selon lequel on détermine la concentration du médicament déposé sur la bande continue par la mesure de



moléculaire ou fluorescence de rayons X.

62. L'application d'un procédé selon l'une des revendications 38 à 61 à la préparation d'une forme de dosage unitaire telle que définie à l'une des revendications 1 à 37.

5 63. Les formes de dosage unitaires selon l'une des revendications 1 à 37 préparées par un procédé selon l'une des revendications 38 à 61.

64. Un système utilisable pour la production de formes de dosage unitaires pharmaceutiques solides comprenant en combinaison

- 10 a) un premier dispositif pour produire une bande continue de matière comestible thérapeutiquement inerte ;  
b) un deuxième dispositif recevant cette bande continue pour déposer sur elle au moins un médicament ;  
c) un troisième dispositif recevant la bande continue  
15 chargée pour façonner cette bande continue chargée de manière à lui donner une forme géométrique solide de dimensions prédéterminées ayant le médicament pratiquement placé à l'intérieur, cette forme étant divisible en une multiplicité de formes de dosage unitaires ;  
20 d) un quatrième dispositif recevant la forme géométrique pour diviser cette forme géométrique en une multiplicité de formes de dosage unitaires ;  
e) un cinquième dispositif recevant les formes de dosage unitaires pour sceller ces formes de dosage unitaires  
25 et complètement interioriser le médicament ; et  
f) des moyens pour contrôler en continu de manière non destructive la production d'au moins un des dispositifs précédents et assurer ainsi une qualité uniforme  
30 des formes de dosage unitaires.

65. Un système utilisable pour produire des formes de dosage unitaires pharmaceutiques solides comprenant, en combinaison :

- a) un premier dispositif pour produire une bande continue de matière comestible thérapeutiquement inerte ;  
35 b) un deuxième dispositif recevant cette bande continue pour déposer sur elle au moins un médicament ;  
c) un troisième dispositif recevant la bande continue chargée pour façonner cette bande continue chargée à une forme géométrique solide de dimensions prédéterminées ayant le médicament pratiquement placé à l'intérieur, cette forme étant divisible en une multiplicité  
40 de formes de dosage unitaires.

5 cité de formes de dosage unitaires, ce dispositif comprenant des moyens pour couper transversalement la bande continue chargée de manière à former des longueurs sensiblement uniformes de bande chargée divisibles chacune en une multiplicité de formes de dosage unitaires, des moyens pour onduler chaque longueur de bande de manière à la mettre sous la forme d'un rouleau enroulé de manière lâche, et des moyens pour enrouler de manière convolutive ces rouleaux lâches de manière à former une tige sensiblement pleine ;

10 d) un quatrième dispositif recevant la tige pleine pour couper cette tige transversalement de manière à former une multiplicité de formes de dosage unitaires ; un cinquième dispositif recevant ces formes de dosage unitaires pour sceller ces formes de dosage unitaires et complètement interioriser le médicament ; et

15 e) des dispositifs pour des essais en continu de manière non-destructive sur la production d'au moins un des dispositifs précédents et assurer ainsi une qualité uniforme des formes de dosage unitaires, le troisième dispositif comprenant des moyens pour appliquer de l'eau en quantité prédéterminée à la tige, ces moyens étant disposés de manière que cette eau soit appliquée seulement au bord postérieur de la tige, et des

20 moyens pour éliminer cette eau de manière à sceller longitudinalement la tige.

25 66. Un système utilisable pour produire des formes de dosage unitaires pharmaceutiques solides comprenant en combinaison :

30 a) un premier dispositif pour produire une bande continue de matière comestible thérapeutiquement inerte ; b) un deuxième dispositif recevant la bande continue pour déposer sur elle au moins un médicament ; c) un troisième dispositif recevant la bande continue chargée pour la façonner à une forme géométrique solide de dimensions prédéterminées ayant le médicament pratiquement placé à l'intérieur, cette forme étant divisible en une multiplicité de formes de dosage unitaires, ce dispositif comprenant des moyens pour

35 empiler une multiplicité des bandes continues ;

40

- 5 d) un quatrième dispositif recevant l'empilement de bandes continues pour diviser cet empilement de bandes continues en une multiplicité de formes de dosage unitaires et pour simultanément sceller ces formes de dosage unitaires et complètement interioriser le médicament, ce dispositif comprenant un dispositif intégré pour couper des formes de dosage unitaires de configuration prédéterminée à partir de l'empilement et pour appliquer de la chaleur et de la pression à l'empilement pour sceller seulement les bords des formes de dosage unitaires ; et
- 10 des dispositifs pour effectuer en continu des essais non-destructifs sur le produit de l'un au moins des quatre dispositifs précédents de manière à assurer une qualité uniforme des formes de dosage unitaires.
- 15 67. Un système utilisable pour la production de formes de dosage unitaires pharmaceutiques solides comprenant en combinaison
- 20 a) un premier dispositif pour produire une bande continue de manière comestible thérapeutiquement inerte ;
- b) un deuxième dispositif recevant la bande continue pour déposer sur cette bande continue au moins un médicament ;
- 25 c) un troisième dispositif recevant la bande chargée pour façonner cette bande à une forme géométrique solide de dimensions prédéterminées ayant le médicament sensiblement interiorisé, cette forme étant divisible en une multiplicité de formes de dosage unitaires, ce dispositif comprenant des moyens pour former un empilement continu d'une multiplicité de couches de bande continue et des moyens pour densifier l'empilement et le mettre à une première forme géométrique continue ressemblant à une tige ;
- 30 d) un quatrième dispositif recevant cette forme géométrique pour la diviser en une multiplicité de formes de dosage unitaires ;
- 35 e) un cinquième dispositif recevant les formes de dosage unitaires pour sceller les formes de dosage unitaires et complètement interioriser le médicament ; et
- 40 f) des dispositifs pour effectuer en continu des essais non-destructifs sur la production d'au moins un des cinq dispositifs ci-dessus et assurer ainsi une qualité uniforme des forme de dosage unitaires.

68. Un système pour produire des formes de dosage pharmaceutiques solides comprenant en combinaison :

- a) un premier dispositif pour produire une bande continue de matière comestible thérapeutiquement inerte ;
- 5 b) un deuxième dispositif recevant la bande continue pour déposer sur cette bande continue au moins un médicament ;
- c) un troisième dispositif recevant la bande continue chargée pour façonner cette bande continue chargée à une forme géométrique solide de dimensions prédéterminées ayant le médicament sensiblement interiorisé, cette forme étant divisible en une multiplicité de formes de dosage unitaires ;
- 10 d) un quatrième dispositif recevant la forme géométrique pour diviser cette forme géométrique en une multiplicité de formes de dosage unitaires ;
- e) un cinquième moyen recevant les formes de dosage unitaires pour sceller ces formes de dosage unitaires et complètement mettre à l'intérieur le médicament ;
- 15 et
- f) des moyens pour effectuer en continu des essais non-destructifs sur la production d'au moins un des cinq dispositifs ci-dessus et assurer ainsi une qualité uniforme des formes de dosage,
- 20 ces moyens d'essai comprenant un sixième dispositif pour évaluer et mesurer quantitativement l'intégrité physique de la bande non revêtue, ce sixième dispositif comprenant un moyen de production d'un faisceau lumineux monochromatique étroit disposé de manière à éclairer la bande continue d'une manière prédéterminée avec de l'énergie lumineuse, un moyen de commande électronique pour commander ce moyen de production de lumière et un moyen photodétecteur disposé de manière à recevoir l'énergie recueillie en provenance de la
- 25 bande continue.
- 30
- 35

69. Un système selon la revendication 68, caractérisé en ce que le sixième dispositif comprend un moyen associé au moyen photodétecteur pour compter le nombre des défauts de la bande continue et pour déterminer leurs dimensions et leur distribution.



70. Un système selon la revendication 68, caractérisé en ce que le moyen photodétecteur comprend un ensemble en parallèle de dispositifs photodétecteurs disposés transversalement par rapport à la direction du mouvement de la bande continue, chacun de ces dispositifs photodétecteurs comportant associés à lui un dispositif à seuil et un dispositif logique numérique.

71. Un système utilisable pour la production de formes de dosage unitaires pharmaceutiques solides comprenant en combinaison

- a) un premier dispositif pour produire une bande continue de matière comestible thérapeutiquement inerte ;
- b) un deuxième dispositif recevant la bande continue pour déposer sur elle au moins un médicament ;
- c) un troisième dispositif recevant la bande continue chargée pour façonner cette bande continue chargée en une forme géométrique solide de dimensions prédéterminées ayant le médicament pratiquement à l'intérieur, cette forme étant divisible en une multiplicité de formes de dosage unitaires ;
- d) un quatrième dispositif recevant cette forme géométrique pour la diviser en une multiplicité de formes de dosage unitaires ;
- e) un cinquième dispositif recevant ces formes de dosage unitaires pour les sceller et complètement interioriser le médicament ; et
- f) des moyens pour effectuer en continu des essais non-destructifs sur la production d'au moins un des cinq dispositifs ci-dessus et ainsi assurer une qualité uniforme des formes de dosage, ces moyens d'essai comprenant un septième dispositif pour déterminer l'épaisseur de la bande continue avant et après le dépôt du médicament sur elle.

72. Un système selon la revendication 71, caractérisé en ce que le septième dispositif comprend dans le cas d'essais concernant l'épaisseur physique une rangée en parallèle d'éléments se déplaçant sur la bande continue montée transversalement par rapport à la direction de mouvement de cette bande continue et en contact avec elle et une multiplicité de transducteurs en correspondance bi-univoque avec ces éléments pour détecter électroniquement de manière continue la position de ces éléments.

73. Un système selon la revendication 71, caractérisé en ce que le septième dispositif comprend, dans le cas d'essais concernant l'épaisseur massique, des moyens pour produire de l'énergie de rayons bêta ou de rayons X de manière qu'elle vienne frapper la bande continue et des moyens détecteurs de rayons bêta ou de rayons X disposés par rapport à la bande continue et à l'énergie incidente de manière à mesurer l'absorption de cette énergie par la bande continue.

74. Un système utilisable pour la production de formes de dosage unitaires pharmaceutiques solides comprenant en combinaison

- a) un premier dispositif pour produire une bande continue de matière comestible thérapeutiquement inerte ;
- b) un deuxième dispositif recevant la bande continue pour déposer sur elle au moins un médicament ;
- c) un troisième dispositif recevant la bande chargée pour la façonner à une forme géométrique solide de dimensions prédéterminées ayant le médicament pratiquement à l'intérieur, cette forme étant divisible en une multiplicité de formes de dosage unitaires ;
- d) un quatrième dispositif recevant cette forme géométrique pour la diviser en une multiplicité de formes de dosage unitaires ;
- e) un cinquième dispositif recevant ces formes de dosage unitaires pour les sceller et complètement interioriser le médicament ; et
- f) des moyens pour effectuer en continu des essais non-destructifs sur la production d'au moins un des cinq dispositifs ci-dessus et assurer ainsi une qualité uniforme des formes de dosage unitaires, ces moyens d'essai comprenant un huitième dispositif pour déterminer la concentration du médicament déposé sur la bande continue, ce huitième dispositif comprenant des moyens pour fournir une radiation d'excitation dans la région ultra-violette ou visible du spectre de manière qu'elle vienne heurter la bande continue chargée et des moyens pour détecter la fluorescence provenant du médicament.

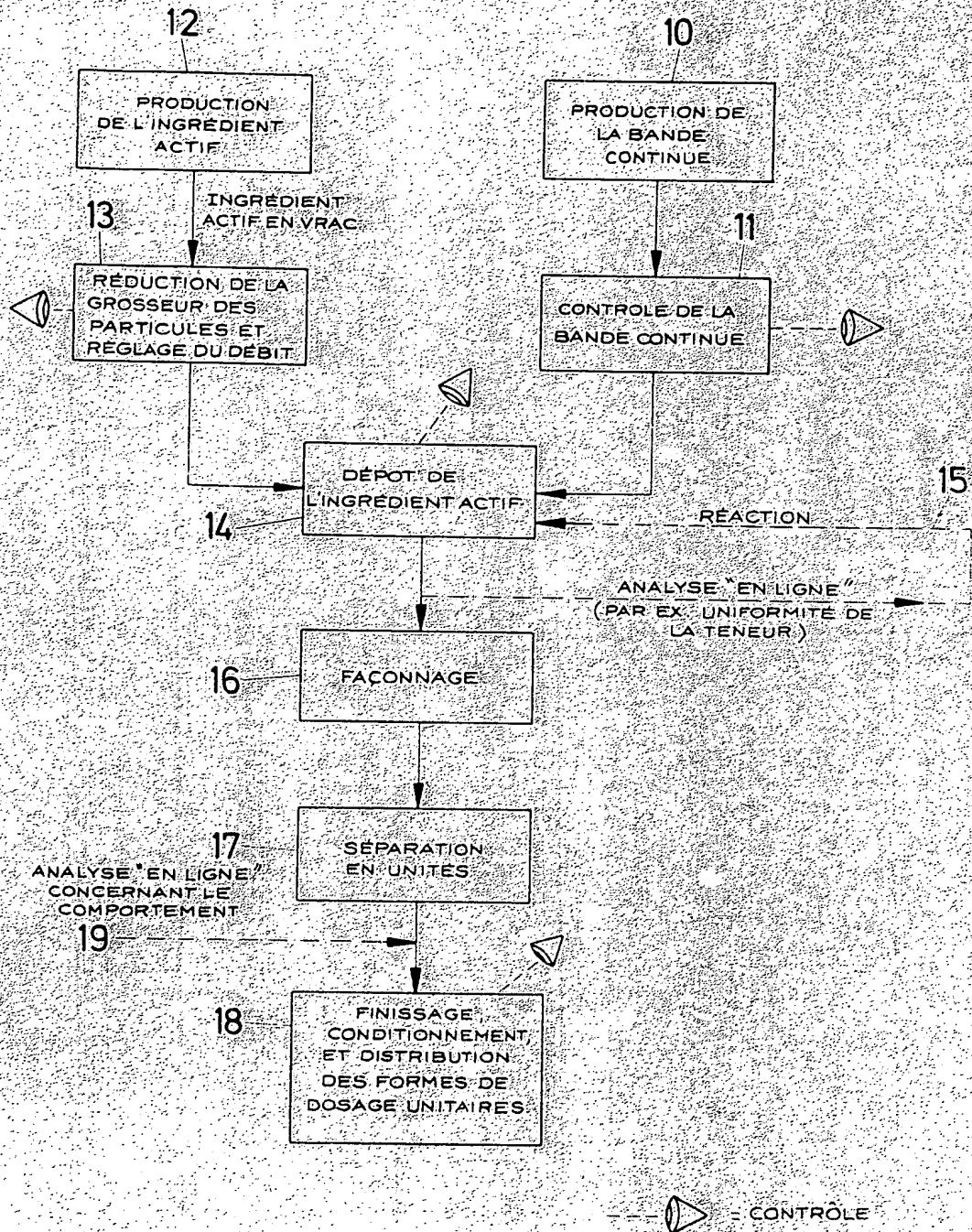
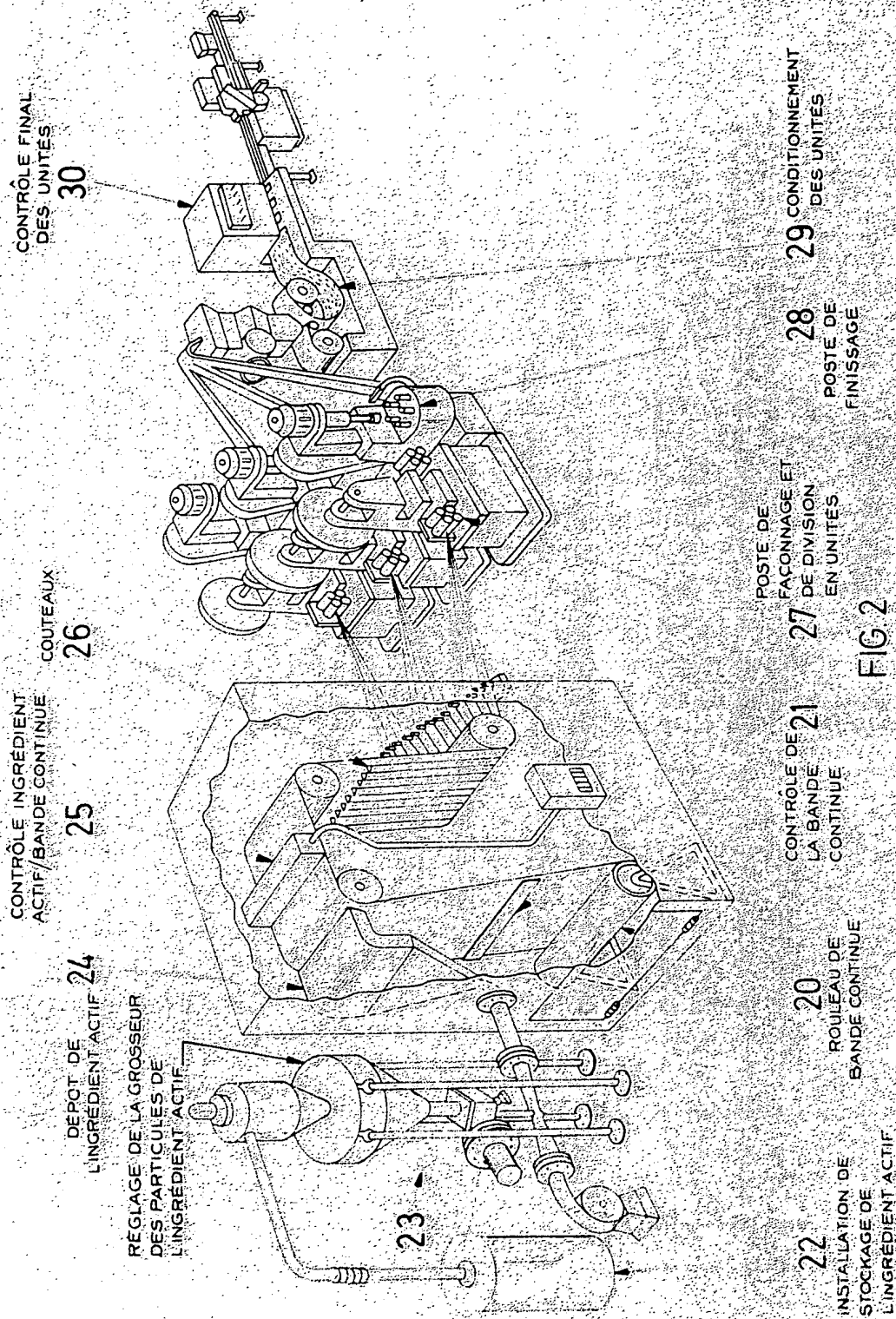


FIG. 1





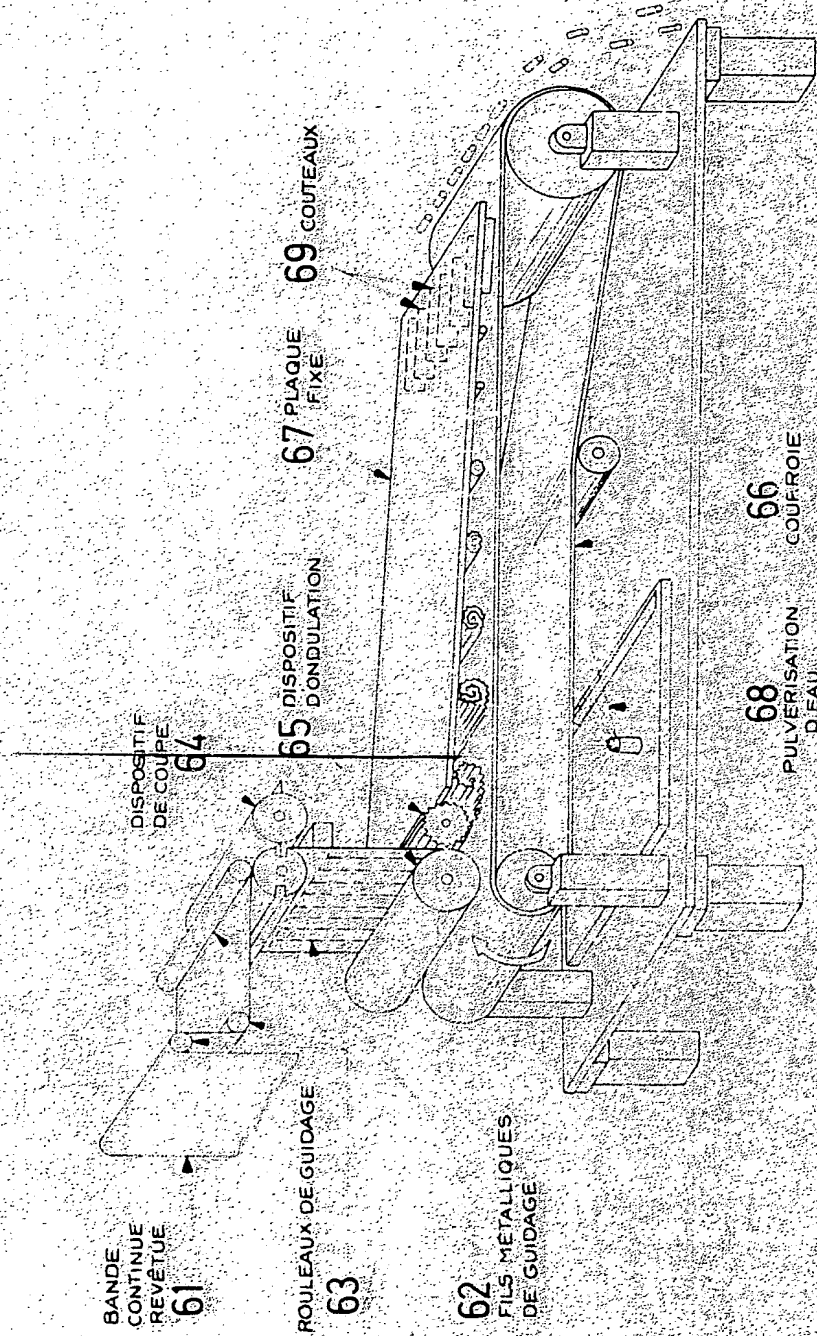


FIG 3

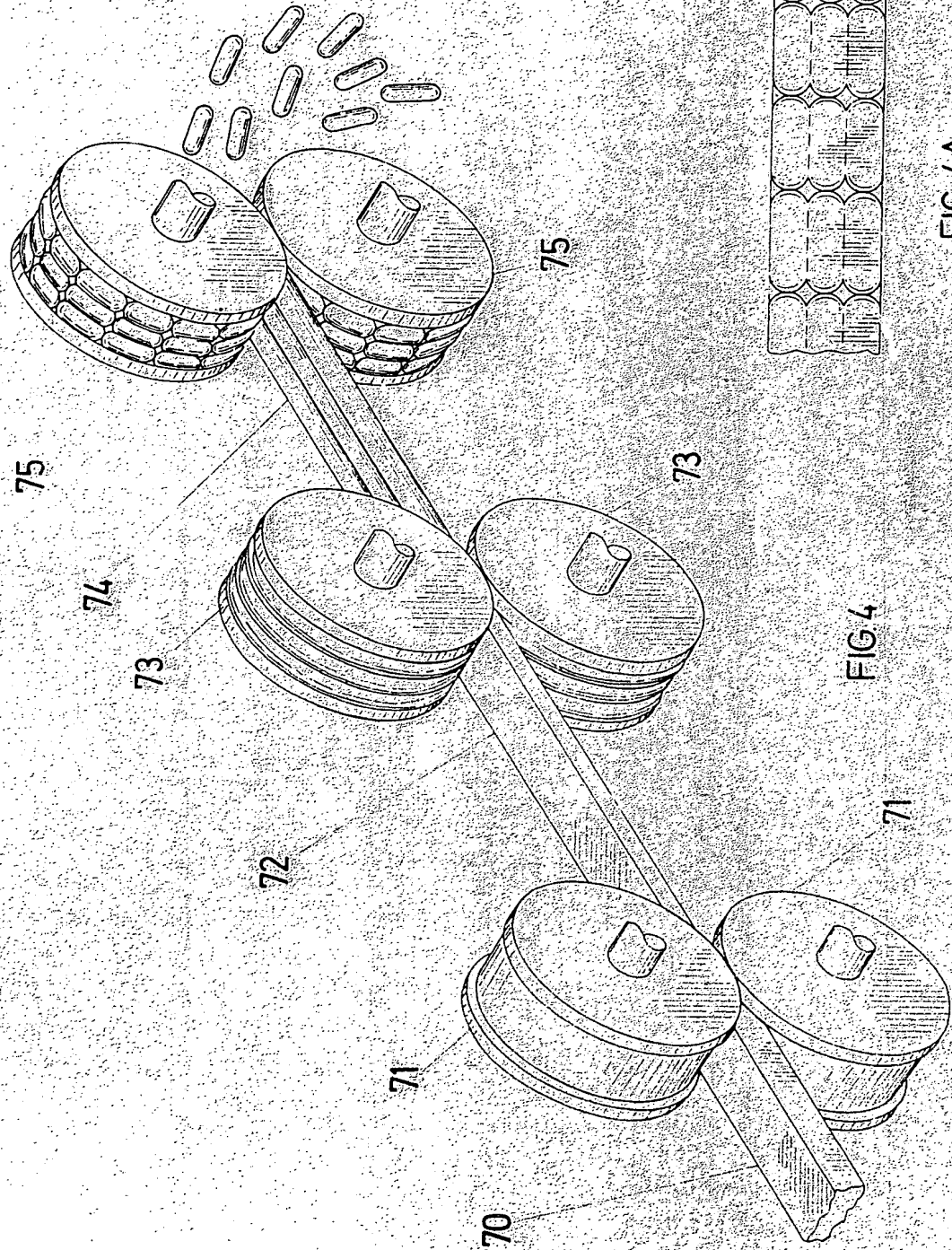


FIG 4A

FIG 4

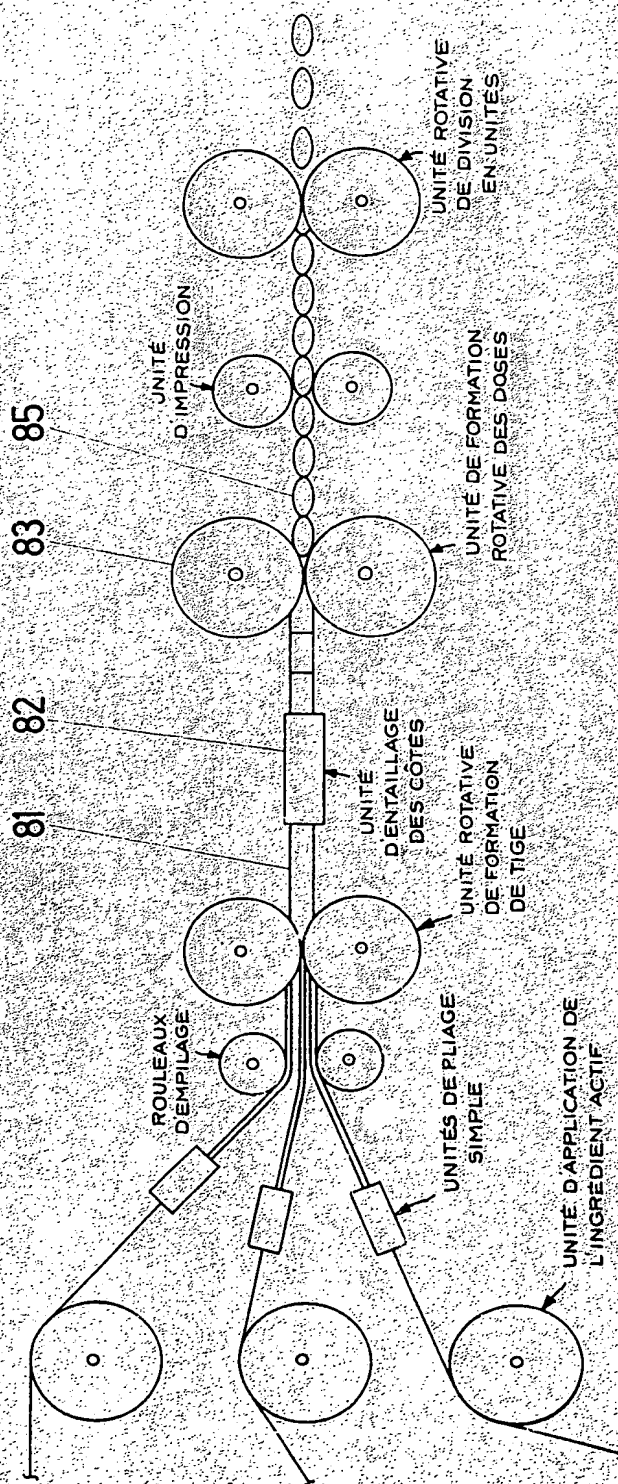


FIG 5

2335206

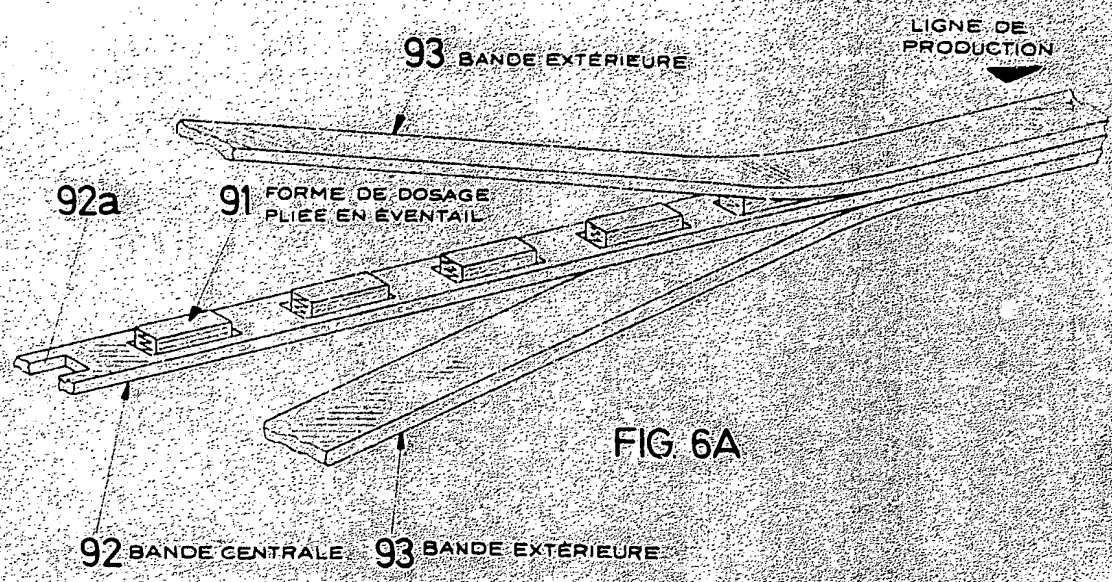


FIG 6A

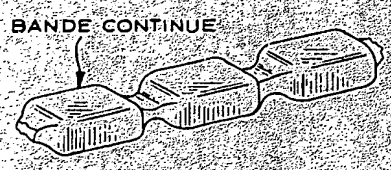


FIG 6B

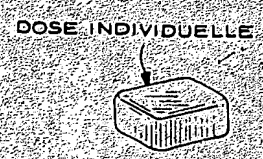


FIG 6C

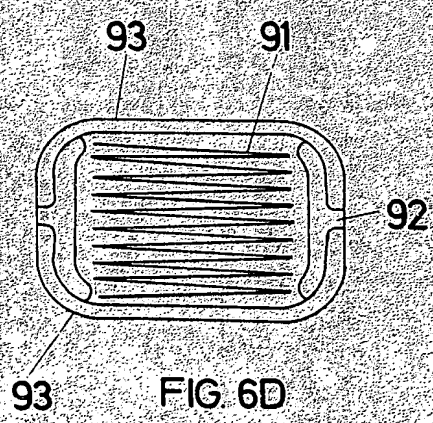


FIG 6D



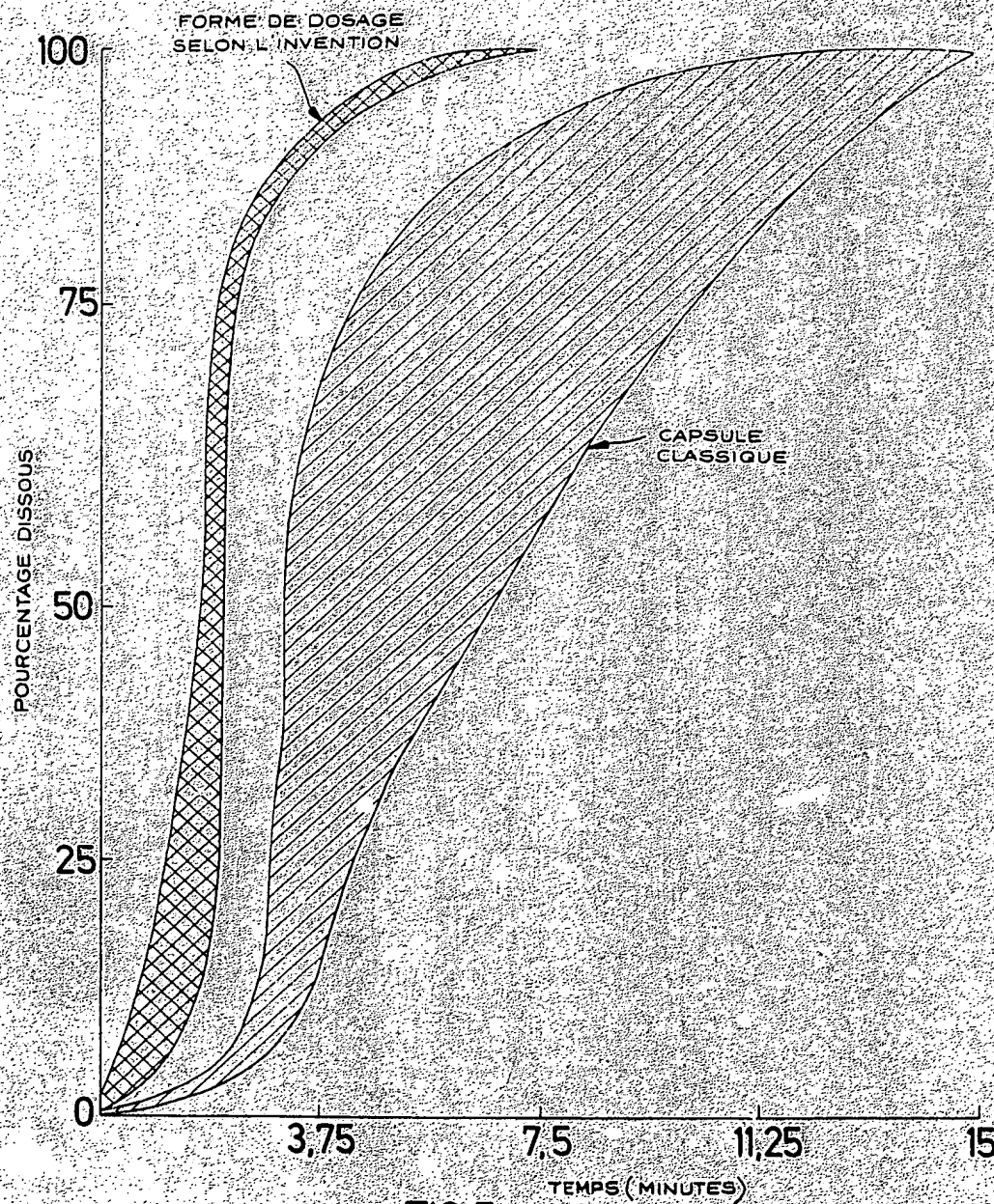


FIG.7

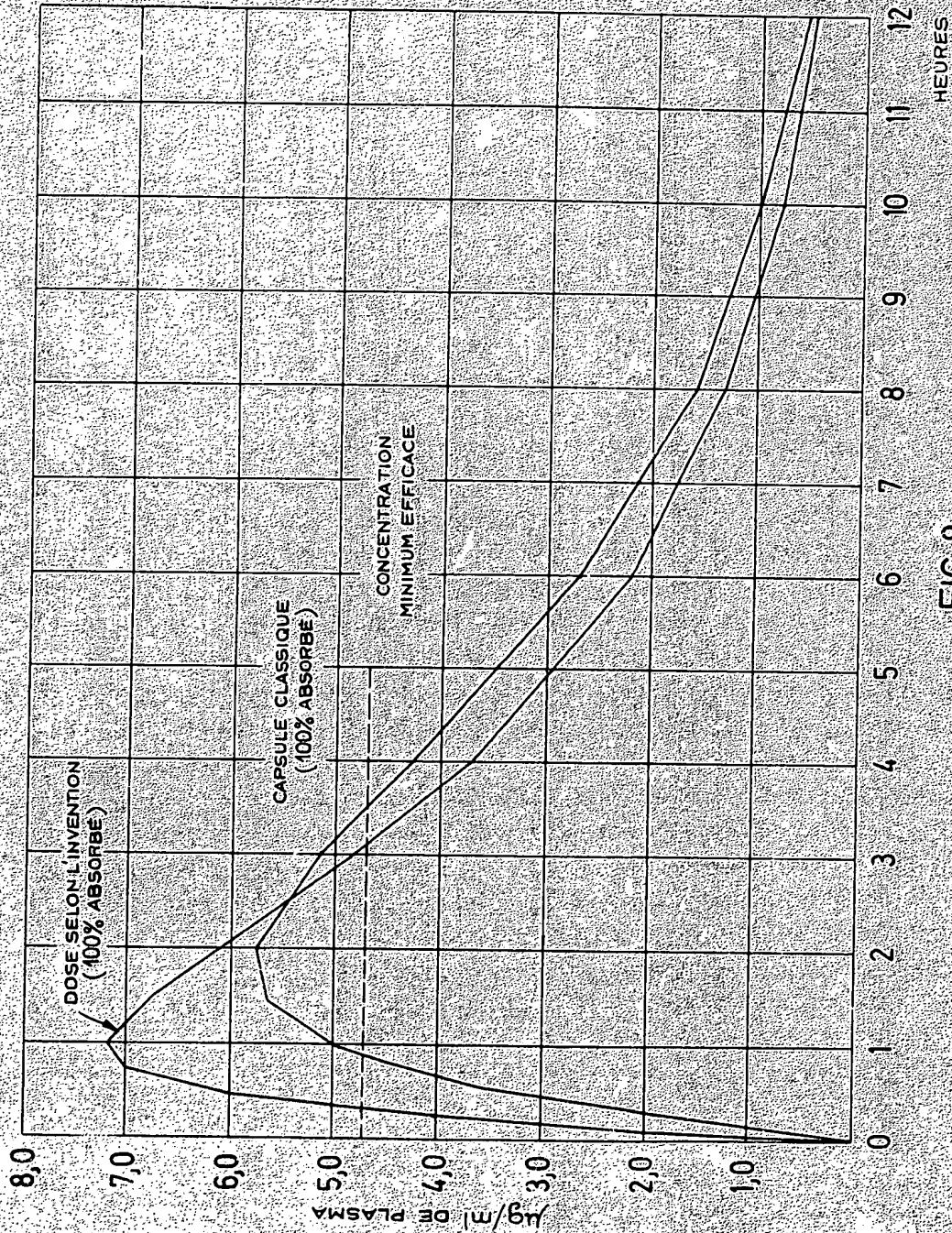


FIG 8